FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1942 N° 11

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

VUILLET Louis

né à Lons-le Saunier (Jura), le 15 Novembre 1916

Ex-externe des Hôpitaux de Strasbourg

Ex-interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Les Irradiations Hypophysaires dans le Diabète sucré

Président : M. HANNS, Professeur

IMPRIMERIE
GÉNÉRALE
Jean de Bussac
2, Cours Sablon,
Clermont-Fd

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1942 N° 11

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

VUILLET Louis

né à Lons-le-Saunier (Jura), le 15 Novembre 1916

Ex-externe des Hôpitaux de Strasbourg

Ex-interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Les Irradiations Hypophysaires dans le Diabète sucré

Président : M. HANNS, Professeur

IMPRIMERIE
GÉNÉRALE
Jean de Bussac
2, Cours Sablon,
Clermont-Fd

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	André FORSTER ✻ ✪ I.
Assesseur		P. ROHMER ✻ ✪ I.

Professeurs titulaires

Clinique médicale B	MM.	AMBARD ✻ ✪ I.
Embryologie et tératologie		ANCEL ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ I.
Histologie		N....
Clinique O.R.L.		N....
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale		FONTAINE ✪ A.
Chimie biologique		NICLOUX O. ✻ ✪ I.
Hygiène et bactériologie		OBERLING ✻ ✪ A.
Clinique dermatologique		PAUTRIER ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		REDSLOB ✻ ✪ I.
Clinique d'obstrétrique et maladies des femmes		KELLER ✻ ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✻ ✪ I.
Physiologie		N....
Pharmacologie et Médecine Expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Médecine légale et médecine sociale		SIMONIN O. ✻ ✪ A.
Hydrologie et climatologie		VAUCHER ✻ ✪ I.
Physique biologique		VLÈS ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale B		WEISS ✻ ✪ A.
Clinique Médicale A		N....
Anatomie pathologique		N....

Professeurs sans chaire

Histologie	MM	ARON ✻ ✪ I.
Anatomie		BELLOCQ ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		GÉRY ✪ I.
Clinique médicale A		HANNS O. ✻ ✪ I.

Chargés de cours et agrégés

MM. CALLOT	MM. GELMA ✻ ✪ I.	MM. HUMBERT ✻ ✪ A.
KAYSER ✪ A.	KLEIN	REISS ✪ A.
ROMEY O. ✻ ✪ A.	SACREZ	THIVOLLE ✪ A.
TULASNE	WARTER	GINGLINGER

Chargé d'un cours complémentaire

M. ROEDERER ✪ I.

Professeurs honoraires

M. STOLZ ✻ ✪ I. M. CHAVIGNY C. ✻ ✪ I. M. LERICHE O. ✻ ✪ I.
M. BOUIN ✻ ✪ I. M. WEILL ✻ ✪ I.

Agrégés libres

M. SIMON O. ✻ ✪ A. M. KREISS A. ✪

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A MON PERE,

qui fut mon premier maître dans l'étude des êtres et des choses. En témoignage de ma reconnaissance et de ma très grande affection.

A MA MERE

A MA FEMME

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOCTEUR HANNS,

PROFESSEUR SANS CHAIRE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE STRASBOURG,

qui me fait le très grand honneur de présider cette thèse, en témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR EMILE MERLE,

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A L'ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE DE CLERMONT-FERRAND,

à qui nous devons le sujet de notre travail, en témoignage de profonde reconnaissance pour tout ce qu'il nous a appris dans le temps que nous avons passé comme interne dans son service.

A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE STRASBOURG

A MES MAITRES D'INTERNAT
A CLERMONT-FERRAND

AVANT-PROPOS

La connaissance des îlots de Langerhans et de leur rôle nous a fourni pour lutter contre le diabète une arme de la plus haute importance : l'insuline. Mais, plus s'étend le champ des connaissances de la physiologie et de la chimie biologique, mieux nous voyons la complexité de la pathogénie du diabète. De jour en jour, augmente le nombre des faits, des expériences, des observations qui démontrent que le pancréas n'est pas seul à régler le métabolisme des hydrates de carbone. D'ailleurs, le système des glandes endocrines forme un tout et il ne peut être mis en doute que l'insuffisance ou l'hyperactivité de l'une ne retentisse fatalement sur les autres. Il n'est d'ailleurs pas que les glandes à sécrétion interne à intervenir dans la glycorégulation ; interviennent aussi le système nerveux, les centres neurovégétatifs, l'équilibre acide-base, la vitamine B, et même les vitamines A et E, question précisée par KEPINOV *et* PORTIER *en* 1940, *des éléments minéraux du milieu intérieur : sodium, chlore, nickel, cobalt, zinc. Dans cette question si vaste et si riche en inconnues, certaines acquisitions apparaissent cependant comme solides. C'est le cas du rôle de l'hypophyse, cette pièce maîtresse de l'édifice endocrinien, qui semble être aussi importante dans la physiologie et la pathologie de l'équilibre glucidique que dans l'équilibre des glandes génitales. De nombreuses expériences, des recherches patientes, notamment celles de l'école argentine de* HOUSSAY, *ont permis d'affirmer la présence dans la sécrétion hypophysaire de principes antagonistes de l'insuline. Dès lors, il est facile de comprendre que l'on ait cherché à expliquer certaines résistances de diabètes graves à l'insuline par un hyperfonctionnement de cet organe. Des faits cliniques étayant cette théorie, on est logiquement conduit à essayer de freiner l'excès de l'action hypophysaire. C'est ce qui a été fait, ainsi que nous le verrons,*

notamment à l'aide des rayons X. Nous nous proposons donc d'étudier le traitement du diabète sucré, en particulier du diabète insulinorésistant, par l'irradiation hypophysaire, à la lumière d'observations précédentes et d'autres qui nous sont personnelles. Mais auparavant, il convient de voir quel est l'état actuel de notre connaissance des rapports de l'hypophyse et du diabète, tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique. Dans ce domaine où chaque jour amène de nouvelles découvertes, nous n'avons nullement la prétention de faire une mise au point définitive. Il ne s'agit que de l'instantané d'une question en perpétuel remaniement.

CHAPITRE PREMIER

DES RELATIONS ENTRE L'HYPOPHYSE ET LE MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL

Bien que méconnue presque jusqu'à nos jours et longtemps considérée comme un organe résiduel, l'hypophyse apparaît maintenant d'une importance capitale. Comme le dit MERLE, c'est la « plaque tournante » de tout l'appareil endocrino-neuro-végétatif. Sa complexité est extrême, et de là, son étude extrêmement délicate et longue. Aussi, serons-nous obligé d'être assez bref en exposant successivement le rôle du lobe antérieur, celui du lobe postérieur et celui du complexe hypophyso-thalamique dans l'équilibre des hydrates de carbone.

1) LOBE ANTÉRIEUR

Bien que, dans toutes ces questions hormonales, il faille faire preuve d'une très grande prudence et ne rien considérer comme définitivement acquis, on peut penser que l'hypophyse sécrète deux groupes de substances susceptibles d'agir dans le métabolisme glucidique :

1° Un groupe hyperglycémiant comprenant : *a*) l'hormone hyperglycémiante de HOUSSAY, *b*) le principe contra-insulaire de LUCKE, c) le principe glycogénolytique d'ANSELMINO et HOFFMANN, *d*) l'hormone acétonémiante, *e*) l'hormone hyperglycémiante ultrafiltrable.

2° Le groupe antagoniste hypoglycémiant est représenté par : *f)* la pancréaticostimuline d'Aron, ou hormone pancréatotrope d'Anselmino et Hoffmann.

3° Enfin, à ces deux groupes d'hormones, ajoutons-en un troisième *g)*, capable d'agir indirectement sur l'équilibre glucidique ; ce sont les hormones surrénalotropes, thyréotropes, thymotropes.

Nous allons passer en revue ces différentes hormones.

a) **Principe diabétogène de Houssay.**

Déjà, en 1908, Borckardt avait constaté l'action hyperglycémiante de l'extrait hypophysaire. Dans le même ordre d'idées, Claude et Baudouin, en 1912, montrent que l'on peut produire, chez l'homme, une glycosurie expérimentale par injections répétées d'extrait antéhypophysaire. Chez un diabétique, même modéré, on obtient une glycosurie intense. Egalement en 1912, Goetsch, Cushing et Jacobson expérimentant sur le chien, augmentent sa tolérance en hydrates de carbone par l'hypophysectomie.

Enfin Dunan, dans sa thèse intitulée : « Du rôle de l'hypophyse dans la nutrition » (Paris, 1914) s'attache à l'étude de l'action hyperglycémiante des extraits hypophysaires.

Mais ces expériences étaient restées isolées, ou incomplètes, ou faites avec des extraits hypophysaires totaux, de sorte qu'aucune conclusion très précise ne pouvait en être tirée. C'est Houssay et ses collaborateurs qui démontrèrent, dans des travaux longuement poursuivis, l'existence d'une hormone hyperglycémiante sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse. Dès 1924, Houssay s'attacha à la question en collaboration avec Magenta, Potick, Biasotti, Mazocco, Rietti, Magdalena, Di Benedetto.

Houssay et Magenta, reprenant tout d'abord les expériences de Cushing et Jacobson, trouvèrent que le chien hypophysectomisé présentait une très forte sensibilité aux effets toxiques et hypoglycémiants de l'insuline. Ils injectent à des chiens privés de leur hypophyse depuis quelque temps et en bonne santé, 1,5 unités d'insuline par kilog. de poids. Des convulsions, le coma surviennent, et la mort se produit en 10 à 11 heures. Or, la même dose injectée à des chiens non hypophysoprives n'amène que de la somnolence.

De nombreux auteurs, Geiling, Yshikawa, Britton, Calvery, confirmèrent leurs résultats.

En 1929, Houssay aborde le problème avec le crapaud

sud-américain *Bufo arenarum*. Léon Binet rapporte ainsi les résultats obtenus :

Chez le crapaud privé entièrement d'hypophyse, ainsi que chez celui auquel on a extirpé le lobe glandulaire et qui conserve son lobe neurointermédiaire on a :

une baisse du taux du glucose sanguin en même temps qu'une chute du glycogène hépatique. Parallèlement, le taux du glutathion réduit est diminué dans les organes et on note :

une diminution de l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline ou la morphine par comparaison avec celle enregistrée chez les témoins ;

une atténuation ou une absence de la glycosurie phloridzinique. Une telle épreuve exagère l'hypoglycémie signalée plus haut et peut se compliquer de convulsions dépendant de cette hypoglycémie ;

une sensibilité particulière à l'insuline qui détermine une hypoglycémie accentuée, grave, avec convulsions et mort de l'animal.

Mais, les expériences primordiales de Houssay sont celles qui portent sur des animaux (principalement crapauds et chiens) hypophysectomisés et pancréatectomisés. L'ablation du pancréas produit, chez le crapaud maintenu à 20°, un diabète typique et intense avec une hyperglycémie élevée jusqu'à 2 à 3 o/oo et une forte glycosurie (Houssay).

Reprenons le protocole d'expériences d'Houssay et Biasotti rapporté par Léon Binet : un lot de cinq crapauds témoins a une glycémie de 0,53 o/oo.

Cinq crapauds dépancréatés depuis 24 heures ont une hyperglycémie qui donne une moyenne de 1,25.

Cinq crapauds dépancréatés et hypophysectomisés ont un taux de glucose sanguin de 0,90. Chez ces animaux, par conséquent, on observe une hyperglycémie modérée, parfois nulle, en tout cas, toujours inférieure à celle des animaux dépancréatés témoins. La glycosurie fait défaut.

O. Orias, au laboratoire de Woods Hole, a étudié le poisson-chien, *Mustelus canis*. Il constate de même une hyperglycémie moins accentuée lorsque l'on pratique hypophysectomie et pancréatectomie au lieu de la seule pancréatectomie.

Faisant semblables expériences avec le serpent *Ophis Merremmii*, Houssay et Biasotti notent, après pancréatectomie, une élévation de sucre sanguin qui, partant de

0,43 o/oo, monte en une semaine à 3,76 o/oo. La glycémie ne monte pas si l'on ajoute l'hypophysectomie à la pancréatectomie. Sur le chien, ces auteurs obtiennent des résultats absolument concordants. Le chien hypophysectomisé et dépancréaté ne présente qu'un diabète atténué. Les survivances sont plus longues que chez des chiens simplement privés de pancréas (six mois, au lieu d'une à quatre semaines). Houssay et Biasotti ajoutent qu'ils ne connaissent, à part l'insuline, aucun procédé capable de prolonger ainsi la vie des chiens sans pancréas.

Chez ces chiens, que nous appellerons, selon la nomenclature physiologique, « chiens de Houssay », l'hyperglycémie n'est que de 2 à 3 au lieu de 4 o oo chez les chiens seulement dépancréatés. Elle manque parfois totalement. Parfois aussi, l'ascension glycémique tarde quelques jours ou quelques semaines. Dans 7 cas, on observa des crises hypoglycémiques graves avec des symptômes typiques s'amendant par l'administration de glucose. La glycosurie est, en général, très basse (0,059, 0,25, 0,95, 0,69 : 0,76 ; 0,89 gramme par kilog. et par jour). Le jeûne, chez les chiens de Houssay, fait descendre, en général, cette glycosurie à 0. L'injection de glucose amène une augmentation du quotient respiratoire, et ils n'éliminent que 30 à 70 % du sucre injecté, parfois rien. Chez le crapaud ou le chien, le diabète phloridzinique, de même que le diabète pancréatique, est atténué par l'hypophysectomie.

De ces faits, on peut conclure que les animaux de Houssay transforment certainement du sucre sans insuline.

Des contre-expériences étaient nécessaires, et dès 1931, Houssay et Potick notent le rôle protecteur du lobe antérieur de l'hypophyse contre l'insuline. Ils implantent une hypophyse de crapaud à leur animal hypophysectomisé et présentant des troubles consécutifs à cette intervention. *Ipso facto*, hypoglycémie et chute du glycogène hépatique sont corrigées. Les hyperglycémies par adrénaline ou morphine, la glycosurie phloridzinique, la tolérance à l'insuline redeviennent normales. Par ailleurs, l'hyperglycémie du diabète pancréatique atténuée par l'hypophysectomie reparaît. Des résultats identiques sont obtenus avec des injections d'extrait de lobe antérieur de bœuf. Dans les expériences précédentes, la glycémie moyenne des cinq crapauds de Houssay était de 0,99. Avec l'implantation de lobe antérieur, la glycémie monte à 1.88. Ce phénomène nécessite la présence du foie et dure une dizaine d'heures. Enfin, le diabète d'animaux dépan-

créatés, s'il est atténué par l'hypophysectomie, est inversement accru par l'injection d'extraits hypophysaires. Il en est de même du diabète phloridzinique.

Cette action diabétogène des extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, Houssay l'étudie chez des animaux normaux, de diverse sensibilité : la tortue, le rat, le chien. Il injecte à ce dernier animal (*Klinische Wochenschrift* de mai 1933) des doses d'extraits hypophysaires correspondant à 1 gr. 50 de glande fraîche par kilog. de poids. Au bout de trois à cinq jours, il observe hyperglycémie, cétonurie, glycosurie. Pour lui, le taux du glycogène hépatique ne varie pas et même serait augmenté (Houssay, Biasotti et Dumbrosi). Sa teneur en graisse est triplée. *Ce diabète se caractérise par sa résistance à l'insuline.* Déjà avant Houssay, d'autres auteurs, tels que Johns, O. Mulvenny, Evans, Meyer, Simpson et Reichert, avaient signalé, soit l'action hyperglycémiante, soit l'action diabétogène des extraits. Après lui, Barnes et Evans montrent que, chez les animaux de Houssay, la courbe hyperglycémique est prolongée comme dans le diabète humain. D'autres expérimentateurs ont essayé d'obtenir un diabète durable à l'aide d'injections massives et prolongées d'extraits antéhypophysaires, alors que les diabètes de Houssay disparaissent après arrêt des injections. Evans, Reichert et Simpson y sont parvenus chez le chien, par des doses massives allant jusqu'à près de 500 grammes de glande fraîche, prolongées de 11 à 25 jours. Young et Richardson, Anselmino et Hoffmann, obtinrent de leur côté des résultats semblables. La réalité d'un principe hyperglycémiant d'origine antéhypophysaire existant dans le sang a été mise en évidence de façon élégante par Kepinov et Mlle Guillaumie ; par des tranfusions directes carotido-jugulaires, ces auteurs démontrent que le sang d'un chien dépancréaté, outre qu'il est hyperglycémique, exerce une action hyperglycémiante sur le sang de l'animal transfusé.

Avant de tirer les conclusions de ces expériences aussi nombreuses qu'intéressantes, voyons quelles sont les propriétés physicochimiques et les moyens de dosage biologique du principe hyperglycémiant antéhypophysaire, tel que l'a isolé Houssay.

Il est soluble dans l'eau et en partie dans l'alcool à 60°, mais ne l'est pas dans les solvants organiques habituels : acétone, éther, alcool absolu, chloroforme, benzine. Il est précipitable partiellement par l'acétone, le sulfate de soude à 30 %, l'alcool absolu. A 100°, il est complè-

tement détruit. Il est adsorbé par le charbon et le kaolin. Il n'est ni dialysable, ni ultrafiltrable. Il faut congeler les glandes dès leur extraction si on ne veut pas qu'il disparaisse.

Voici les tests biologiques de dosage de l'hormone diabétogène. Dans l'un, on emploie le crapaud de Houssay : 20 et 27 heures après l'intervention, on lui injecte un extrait de lobe antérieur ; 22 heures après la première injection, l'animal est sacrifié et son hyperglycémie dosée. Un autre test utilise le chien. L'hyperglycémie provoquée par l'injection d'extraits à raison de 7 c/m³ par kilo et par jour est recherchée à longue échéance.

Tout ceci justifie abondamment les conclusions qui ont été tirées de ces travaux. Nous pouvons les résumer ainsi :

L'hypophysectomie a une action hypoglycémiante ; elle exagère la sensibilité à l'insuline.

Des animaux dépancréatés et hypophysectomisés arrivent à réaliser un métabolisme hydrocarboné à peu près équilibré. Cette modification considérable du diabète pancréatique est bien due à une insuffisance hypophysaire et non au traumatisme, car on obtient un diabète typique et complet par l'extirpation du pancréas chez des chiens auxquels on a pratiqué, non plus l'hypophysectomie, mais des lésions superficielles et profondes de la région comprise entre la tige pituitaire et la limite postérieure des tubercules mamillaires.

Il existe de façon certaine un principe hyperglycémiant d'origine hypophysaire, dont la présence dans le sang est démontrée, atténuant les troubles dus à l'hypophysectomie, aggravant le diabète pancréatique, et capable de produire, à dose massive, un diabète chez des animaux normaux. Ce diabète se caractérise par une insulinorésistance.

Mais dans l'exposé des expériences précédentes, nous avons remarqué que la plupart avaient été exécutées avec des extraits hypophysaires totaux ou des extraits du lobe antérieur en entier. Nous avons déjà indiqué les caractères physicochimiques et biologiques du principe hyperglycémiant tel qu'il a été isolé par Houssay. Pour beaucoup d'auteurs, ce principe n'est pas le seul, et dans ces dernières années, de nombreuses recherches ont été faites, ayant pour but de dissocier les différentes hormones qui peuvent exister dans le lobe antérieur de l'hypophyse. Tous ces travaux sont développés dans un très récent ouvrage d'Anselmino et Hoffmann, daté de 1941.

b) L'hormone contra-insulinique.

Celle-ci, qui n'est peut-être pas vraiment individualisée, aurait comme propriété essentielle de diminuer l'action de l'insuline. Falta et Hogler, en septembre 1930, (*Klinische Wochenschrift*) signalent l'action antagoniste de l'insuline et de l'extrait de lobe antérieur. Après Lucke, qui a décrit ses effets, Marks et Young entreprennent son étude. Dans un article du *British Medical Journal* d'août 1939, Young écrit que l'injection en quantité suffisante d'extrait préparé par lui amène chez les animaux en expérience une annihilation des effets de l'insuline. Avec lui, Cope et Marks proposent pour cette substance le nom de facteur glycotrope ; elle n'agit pas sur la glycémie et diminue l'action de l'insuline.

c) Hormone glycogénolytique.

Bien mieux étudiée est cette hormone, appelée aussi *Kohlhydrats offwechselhormon* d'Anselmino et Hoffmann, appelée encore *orophysine* de Magistri. En 1934, Anselmino et Hoffmann, expérimentant chez le rat sain, découvrent que l'administration de glucose provoque l'apparition dans le sang d'un produit diminuant le glycogène hépatique. Cette substance se retrouve dans le lobe antérieur de l'hypophyse. Chez le chien hypophysoprive, un repas de glucose ne la fait plus apparaître. Ces résultats ont été confirmés par de nombreux physiologistes : Stephen, Fluch, Groener, Loevi, Bomskove et Sladovic, opérant sur divers animaux : pigeons, cobayes ou rats. Anselmino et Hoffmann l'obtiennent sous forme de poudre acétonique, à partir d'un extrait aqueux et alcalin d'hypophyse fraîche de bœuf. Ils décrivent ainsi ses caractères : elle est insoluble dans l'alcool concentré, l'éther, le chloroforme, précipitable par l'alcool ou l'acétone, détruite rapidement par les acides et les alcalis forts ; son action est diminuée par la chaleur mais elle est cependant plus stable que les autres hormones, sauf la corticotrope. Ultrafiltrable à pH neutre ou légèrement acide, elle ne l'est plus à un pH de 9. Dosant cette hormone, dans des conditions particulièrement favorables, puisque ils l'ont fait chez des animaux nombreux et soumis à un régime sévèrement contrôlé, les mêmes auteurs montrent que la diminution du glycogène hépatique et la quantité du produit employé sont proportionnelles ; à haute dose, le glycogène peut diminuer de 50 % ; jamais ils n'ont observé de modification de la glycémie. Cependant, Mertens et Hinsberg ont

pu provoquer une augmentation dans le sang de différents animaux du sucre libre et du sucre protidique, et une véritable action diabétogène avec des doses élevées. Quoi qu'il en soit, l'hormone glycogénolytique abaisse le glycogène hépatique et augmente les oxydations.

d) **Hormone acétonémiante** *(Fettstoffwechselhormon* d'Anselmino et Hoffmann).

Elle est également décrite comme un principe bien isolable. On trouve ses caractéristiques dans l'exposé de MM. Sainton et Froment aux séances plénières des 7 et 8 novembre 1941 de la *Société médicale des hôpitaux de Paris*, exposé dont nous faisons par ailleurs largement usage. Cette hormone est soluble dans l'eau et dans l'alcool à 50°, insoluble dans l'alcool concentré, l'éther et le chloroforme, thermolabile et ultrafiltrable à travers une membrane de collodion contenant 8 % d'acide acétique. Elle est intimement liée au pH, précipitable insoélectriquement, détruite par les alcalis et les acides forts, adsorbée par la terre à foulon et détruite par les ultraviolets. C'est elle qui, se trouvant dans l'extrait antéhypophysaire, est responsable (ce qui avait déjà été vu avant Anselmino et Hoffmann) de la surcharge sanguine en corps cétoniques, surtout en acide beta-oxybutyrique. Inversement, on sait (Riotti et Black) que l'hypophysectomie diminue l'acétonurie d'un chien diabétique. Anselmino et Hoffmann dosent cette hormone de la façon suivante : l'unité est la plus petite quantité d'extrait qui, en deux heures, augmente à 10 milligrammes % la teneur des corps cétoniques du sang chez un rat mâle pesant 150 grammes environ.

c) **Hormone hyperglycémiante ultrafiltrable** d'Anselmino et Hoffmann.

Elle semble différente de celle de Houssay. En effet, elle est thermostable et ultrafiltrable, alors que celle de Houssay est thermolabile et non ultrafiltrable. Son action s'accentue par le chauffage qui la sépare de l'hormone pancréatotrope et est fugitive. Elmer, Giedosz et Scheps ont des résultats semblables avec un extrait, non plus alcalin comme on le fait en général pour l'antéhypophyse, mais acide.

Il n'y aurait donc pas moins de cinq principes hyperglycémiants. Devant cette surabondance d'hormones, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un principe unique,

artificiellement scindé par des procédés de laboratoire suffisamment brutaux pour modifier la structure physicochimique d'un produit en réalité unique. D'autre part, un désaccord existe entre les expérimentateurs sur la question de savoir si l'hypophyse agit directement, ou par l'intermédiaire de la médullo-surrénale.

Nous nous occuperons donc successivement de ces deux problèmes : *Y a-t-il une ou des hormones hyperglycémiantes ? — L'hypophyse agit-elle par elle-même ou par d'autres glandes endocrines sur le métabolisme des hydrates de carbone ?*

Y a-t-il une ou des hormones hyperglycémiantes ? — Houssay s'en tient à un principe unique. Dans un article de la *Presse Médicale* du 18 février 1931, il dit : « On peut supposer qu'*une* substance hypophysaire neutralise l'insuline ou entrave sa sécrétion. Mais les faits s'expliquent mieux si on admet que l'action hypophysaire s'exerce sur le foie ou plutôt sur les tissus ». Houssay a donc vu, comme Anselmino et Hoffmann, que l'hormone hypophysaire agissait sur le foie. Dans ces conditions, ne peut-on identifier l'une à l'autre, hormone hyperglycémiante et hormone glycogénolytique ? La tendance actuelle est de réduire à deux les principes diabétogènes. L'un n'est pas discuté. L'Ecole canadienne avec Collip, de même que l'Ecole allemande d'Anselmino et Hoffmann, admettent l'intervention de l'hormone acétonémiante. Mais, le premier lui adjoint le principe hyperglycémiant et les autres l'hormone glycogénolytique.

Agissent-elles directement ou non ? — En ce qui concerne le mode d'action des hormones antéhypophysaires diabétogènes quelles qu'elles soient, nous avons déjà signalé que Houssay prétendait que, seul, le foie était nécessaire. Il aurait obtenu un diabète même après surrénalectomie et thyroïdectomie. Kepinov est d'un avis exactement contraire. En 1936, il expose son point de vue dans deux articles très importants de la *Presse Médicale* ; voici ce qu'il dit : « Il semble que le mode d'action de l'hormone hypophysaire sur la glycémie n'est pas simple et n'est pas direct ». Plus loin, il cite les expériences de La Barre (1927), Fritz (1928) qui montrent que l'hormone hypophysaire est sans action sur la glycémie d'un animal à surrénales extirpées. Il s'appuie également sur les expériences de Fluch, Groener, Loewi (1934) constatant la diminution de l'action de l'adrénaline en perfu-

sant le foie d'une grenouille préalablement hypophysectomisée. Pour déclencher une hyperglycémie, il faudrait donc l'action conjointe de l'adrénaline et de l'hormone hypophysaire. Ceci semble vérifié par le fait que l'action de l'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse est due, comme celle de l'extrait de surrénale, à la fonte des réserves de glycogène hépatique. Kepinov réalisa des expériences fort délicates, étudiant l'adrénalinémie des chiens en perfusant une oreille de lapin par leurs veines surrénales. Long et Luskens en confirment les conclusions en 1936. Pour tous ces auteurs, l'hormone antéhypophysaire serait nécessaire à l'action de l'adrénaline sur le foie et ils envisagent de la façon suivante le mécanisme de la glycorégulation : une hypoglycémie déclenche la sécrétion simultanée de l'hormone antéhypophysaire et des hormones surrénaliennes ; cette action conjointe mobilise les réserves de glycogène, d'où résulte l'hyperglycémie ; à son tour, l'hyperglycémie amène une décharge d'insuline, et le cycle recommence. Ces diverses interactions glandulaires assurent l'équilibre hydrocarboné de l'organisme.

f) Hormone hypoglycémiante.

Mais, les hormones hyperglycémiantes, qu'elles agissent directement ou indirectement, qu'elles soient une ou multiples, ne sont pas les seules que l'hypophyse mette en jeu dans la régulation des hydrates de carbone. Il existe une hormone hypoglycémiante, appelée pancréalotrope ou pancréaticostimuline.

De 1922 à 1930, Max Aron, poursuivant des recherches sur les embryons de différents mammifères, constate que les îlots de Langerhans ne se forment dans leur état définitif qu'au moment où l'antéhypophyse entre en fonctionnement. Collin et Florentin avaient également provoqué des modifications hyperplasiques des îlots de Langerhans par l'administration d'extrait hypophysaire. Inversement, Cushing d'abord, puis Houssay, signalèrent une atrophie de la glande pancréatique endocrine chez les animaux hypophysoprives. Anselmino et Hoffmann firent les mêmes constatations que Collin en expérimentant sur le rat. Chez ces rongeurs, la queue du pancréas contient des îlots de Langerhans peu nombreux mais très visibles ; 36 heures après les premières injections d'extrait antéhypophysaire, on aperçoit un élargissement manifeste des îlots, et trois ou quatre jours après, le pancréas est nettement hyperplasié. S'agit-il d'une hormone spécifique ?

Max Aron l'avait tout d'abord identifiée à l'hormone thyréotrope, constatant les mêmes résultats avec les injections de thyroxine qu'avec celles d'antéhypophyse. D'autre part, l'injection d'hormone thyréotrope est plus active sur le pancréas que l'extrait antéhypophysaire brut. Aussi, différents auteurs (Hoster, Wolf, Elmer) nient son action directe sur le pancréas. Au contraire, Zuns et La Barre, par des expériences de circulation croisée, Anselmino et Hoffmann par la thyroïdectomie, affirment l'existence d'un principe pancréatotrope distinct de l'hormone thyréotrope. D'ailleurs, ils en donnent et le mode de préparation, et les caractères physicochimiques ; la poudre desséchée d'hypophyse est traitée pendant une heure dans l'eau distillée ; la partie soluble est recueillie par simple filtration ; puis, on ajoute de l'acétate de soude centinormal pour avoir un pH de 5,3 ; l'opération est terminée quand les 4/5 du liquide ont traversé un ultrafiltre de collodion. L'hormone est soluble dans l'eau, le chloroforme, l'acétone ; elle est précipitable par l'alcool absolu, n'est adsorbable que par le silicate. Cette hormone peut expliquer certains faits expérimentaux, notamment qu'avec l'extrait total brut d'antéhypophyse, l'hyperglycémie est tardive chez certains animaux et que chez d'autres, telle la grenouille, on n'arrive pas à la produire. Par ailleurs, on sait que, d'après les expériences que nous avons citées, il faut des doses vraiment considérables d'extrait de lobe antérieur pour obtenir une action diabétogène chez des animaux normaux. Ne pourrait-on penser que le pancréas, ayant subi un hyperfonctionnement, se fatigue et se montre par la suite déficient ? D'ailleurs, les animaux en expérience réagissent différemment aux extraits hypophysaires ; récemment, (*The Lancet* du 16 mars 1940), Marks et Young montrent que l'injection d'extrait frais à des rats normaux fait augmenter le nombre et la grosseur des îlots de Langerhans, faisant presque doubler le taux de l'insuline ; c'est l'inverse pour le chien normal. Marks et Young en concluent que les animaux sont sensibles de façon différente à l'un ou l'autre des principes antagonistes hypoglycémiants et hyperglycémiants.

g) Autres principes antéhypophysaires pouvant jouer un rôle dans le métabolisme des hydrates de carbone.

De plus en plus, on s'aperçoit que les différentes endocrines forment un tout dont chaque élément joue par lui-même et par action sur les autres glandes à sécrétion

interne. De tout ce système, la commande semble être l'hypophyse. Aussi, n'est-il pas étonnant de voir cette dernière agir sur le métabolisme des hydrates de carbone par l'intermédiaire de la thyroïde, du thymus, des glandes génitales, des surrénales, dont elle dirige développement et sécrétion. Ainsi s'ouvre un immense champ de recherches que les physiologistes commencent seulement à explorer.

Citons l'action de l'hormone corticotrope, du principe médullotrope, qui peut-être se confond avec le principe diabétogène, ou tout au moins agit conjointement avec lui (Kepinov). Nous avons discuté précédemment de l'identité possible des hormones pancréatotrope et thyréotrope.

Citons, pour terminer, les très curieuses expériences de Bomskov et Sladovic qui prétendent que l'hormone diabétogène n'agit plus sur des animaux dont le thymus est détruit. Cela ferait jouer un rôle considérable à l'hormone thymotrope de l'antéhypophyse dans le métabolisme glucidique, en connexion avec l'hormone diabétogène (Sainton et Froment). Toutes ces hormones sont encore à l'étude ; il est à prévoir qu'avant d'avoir à leur sujet une certitude absolue, bien des travaux seront nécessaires.

2) LOBE POSTÉRIEUR

Bien que de beaucoup le plus important, le lobe antérieur de l'hypophyse n'est pas seul à avoir un rôle de sécrétion interne. Il suffit, pour en être convaincu, de se rappeler que le lobe postérieur sécrète entre autres la vasopressine et l'hormone ocytocique. Aussi, fut-il étudié également du point de vue de son action dans le métabolisme glucidique ; même, on peut dire que les premiers essais expérimentaux qui furent faits avec des extraits hypophysaires le furent avec des extraits du lobe postérieur. Cushing a mis en évidence les effets hyperglycémiants de la rétropituitrine.

Après injection de leur extrait, ces auteurs observent une courbe de glycémie exactement opposée à celle produite par les injections d'insuline ; ainsi se révèle un antagonisme entre la rétropituitrine et l'insuline. Houssay ne pouvait manquer, dans ses travaux, d'étudier l'action de la posthypophyse ; il rapporte avec Biasotti (*Endocrinology*, décembre 1931) que l'injection d'extrait posthypophysaire provoque de l'hyperglycémie, démontrant ainsi une action antagoniste de l'insuline. Mais par ailleurs,

chez le crapaud privé d'hypophyse, l'implantation de lobe postérieur ne suffit pas à rétablir l'équilibre hydrocarboné, comme le fait celle du lobe antérieur. Par conséquent, Houssay en conclut que son rôle est bien insignifiant par rapport à celui du lobe antérieur. Là aussi, son mécanisme d'action a été discuté ; pour les uns, il serait direct, ne nécessitant que le foie, pour d'autres, il serait indirect et exigerait l'intermédiaire de la médullo-surrénale (Zuns et La Barre).

3) HYPOTHALAMUS ET HYPOPHYSE

L'étude des relations entre l'hypothalamus et l'hypophyse se pose là comme dans toutes les autres questions de métabolisme auxquelles l'hypophyse est intimement liée. Traiter en entier de ce sujet sortirait du domaine où nous voulons rester. En effet, si l'action de l'hypothalamus est indéniable, il n'en est pas moins vrai que les éléments nerveux étant très peu sensibles aux rayons X, on ne peut espérer agir par la radiothérapie que sur la glande pituitaire elle-même. Rappelons qu'il existe un diabète sucré expérimental par lésion de la région tubérienne (Camus et Roussy, Gournay, Le Grand). De façon plus précise, on a montré que glycosurie et hyperglycémie ne survenaient que chez les animaux dont les noyaux paraventriculaires avaient été lésés. Ce diabète est sensible à l'insuline, mais moins que le diabète pancréatique. Par ailleurs, d'autres auteurs (Keller et Nolle) ont pu provoquer des phénomènes d'hypoglycémie par des lésions thalamiques. Pour certains (Niki), il n'existerait qu'un centre, les noyaux ventriculaires ; la destruction de ceux-ci donnerait de l'hyperglycémie ; leur excitation, de l'hypoglycémie. De leur côté, Houssay et Biasotti voient que la lésion de la région tubérienne entrave ou empêche l'apparition du diabète pancréatique ; mais dans ce cas, l'implantation d'un lobe glandulaire suffit pour que le diabète se constitue quand même. Ils pensent que la lésion du tuber inhibe la sécrétion du lobe glandulaire de l'hypophyse. Il y a donc une synergie neuroglandulaire certaine ; la sécrétion hypophysaire réagit sur le tuber (Collin) et l'activité des centres nerveux sur la sécrétion.

4) CONCLUSIONS

Laissons donc sans la développer la question des interactions hypophyso-thalamiques. N'insistons pas non plus sur le rôle encore mal précisé du lobe postérieur dans le métabolisme des hydrates de carbone. Mais, de tous les travaux que nous avons relatés concernant l'action du lobe antérieur de l'hypophyse, retenons que :

l'hypophysectomie (ou la simple suppression du lobe glandulaire) augmente la sensibilité à l'insuline, atténue le diabète pancréatique ou phloridzinique ;

l'implantation du lobe glandulaire ou l'injection d'extrait atténue ou supprime les effets hypoglycémiants de l'hypophysectomie, aggrave le diabète pancréatique ;

il est possible, par des injections de cet extrait, d'amener chez un animal sain la production d'un diabète grave et insulinorésistant.

Il faut attendre encore avant de pouvoir se faire une opinion ferme en ce qui concerne les nombreuses hormones décrites. Il est possible en effet que par la suite, leur nombre se trouve réduit à une ou deux bien définies.

CHAPITRE II

HYPOPHYSE ET DIABÈTE EN CLINIQUE

Nous venons de voir que, expérimentalement, la notion de l'intervention de l'hypophyse agissant par hyperfonctionnement dans le diabète sucré reposait sur des bases solides. Nous allons nous demander maintenant si la clinique nous oriente dans le même sens, autorisant ainsi des tentatives thérapeutiques destinées à freiner l'action hypophysaire.

En manière de contre-épreuve, nous verrons tout d'abord comment un hypofonctionnement hypophysaire influe sur le métabolisme des hydrates de carbone. Puis, nous passerons en revue les cas où un diabète est lié ou semble attribuable à un hyperfonctionnement hypophysaire : le diabète des acromégales, le diabète certainement hypophysaire sans acromégalie, certains diabètes infantiles, d'autres qui sont influencés par le cycle menstruel. Enfin, nous verrons la question des diabètes insulinorésistants sans action pituitaire reconnaissable, et celle du diabète simple.

1) HYPOPITUITARISME et GLYCORÉGULATION

Comme on peut s'y attendre, les syndromes réalisés par un hypopituitarisme antérieur s'accompagnent très fréquemment d'hypoglycémie spontanée. C'est ce que l'on trouve dans l'infantilisme hypophysaire, certains nanismes, la maladie de Simmonds. Dans ces cas, l'insuline est mal

supportée, et au contraire l'injection d'extrait antéhypophysaire amène une amélioration considérable. Aminollah Mesbah, dans sa thèse, rapporte un certain nombre de cas observés dans le service du prof. Fiessinger. Cependant, si, dans ces cas d'hypopituitarisme, l'hypoglycémie est de règle, il existe quelques cas de diabète. L'injection d'antélobine amène une amélioration nette. Citons à ce sujet, les observations de A. Breton et d'Aminollah Mesbah.

A. Breton (*Société Médicale du Nord*, juillet 1935) signale que des injections quotidiennes de 0.30 d'extrait de lobe antérieur amènent une amélioration nette d'un diabète grave et tenace.

Celle d'A. Mesbah concerne un enfant de 16 ans demeuré très infantile. Il présentait un diabète caractérisé, avec acétonurie et glycosurie abondante, polyphagie et polydypsie, polyurie à deux litres et demi. L'injection d'extrait antéhypophysaire amène une amélioration considérable. Ces formes aberrantes peuvent à la rigueur s'expliquer par une déficience particulière de l'hormone pancréatotrope. Ils doivent, en tout cas, inciter à une certaine prudence et empêcher des affirmations trop catégoriques posant en principe que l'hyperpituitarisme s'accompagne fatalement d'hyperglycémie et l'hypopituitarisme d'hypoglycémie.

2) DIABÈTE ET ACROMÉGALIE

Quoi qu'il en soit, nous aborderons maintenant l'importante question du diabète des acromégales. On sait que l'acromégalie est due à une tumeur de l'hypophyse antérieure, un adénome acidophile plus précisément. Si, d'après ce que nous avons vu, l'hyperfonctionnement du lobe antérieur donne lieu à la production de phénomènes diabétiques, on doit retrouver ces phénomènes dans l'acromégalie.

C'est en 1886 que Pierre Marie, le premier, et après lui Loeb (1898) signalèrent l'existence du diabète chez les acromégales. Ce n'est d'ailleurs pas absolument constant ; d'après Cushing, on le trouverait dans 30 % des cas. Pierre Marie avait donné comme chiffre 50 %, Borckardt 40%, Bouchard 49%. Mais d'autres auteurs : Hinsdale, Maranon et Morros, Arnold, donnent des évaluations variant entre 10 et 15%. Pourquoi de telles différences statistiques ? Il semble qu'il y ait plusieurs

raisons à cela. Tout d'abord, le diabète ne survient parfois qu'à un stade avancé de la maladie, ainsi que le font remarquer Cushing et Davidoff. Enfin et surtout, certains auteurs ne parlent de diabète que lorsque le syndrôme est au complet, évoluant vers la dénutrition et l'acidose. Or, tous les degrés peuvent s'observer, et, chez un même sujet, les troubles de la glycorégulation varier du jour au lendemain. Parfois ils sont très peu accusés, le diabète se manifestant de façon très discrète par une augmentation de l'aire d'hyperglycémie provoquée. Parfois la glycosurie est permanente, d'autres fois intermittente, ou apparaissant seulement après un repas riche en hydrates de carbone ; Strumpell l'a vue survenir après l'absorption de cent grammes de sucre. Ainsi, nous pouvons dire que, très fréquemment, les acromégales présentent des troubles de la régulation des glucides et considérer comme exacts les chiffres de Pierre Marie et de Borckardt.

De nombreuses observations ont été publiées d'acromégalie s'accompagnant de phénomènes diabétiques. Nous n'aurions que l'embarras du choix pour en citer. Il ne fait actuellement de doute pour personne que souvent coexistent diabète sucré et acromégalie. Ceci est confirmé par les résultats du traitement : soit extirpation de l'adénome, soit radiothérapie. Cushing et Davidoff, Yater, ont observé des guérisons ou des améliorations nettes, marquées notamment par une diminution de la résistance du diabète à l'insuline. La radiothérapie semble moins efficace que l'intervention chirurgicale (Rathery, Delherm et Langeron, Desplats, Paget et Danes). Par conséquent, dans l'acromégalie qui traduit un hyperfonctionnement hypophysaire on trouve bien, comme le laissait supposer l'expérimentation, des phénomènes de diabète. *Très souvent, il est insulinorésistant,* rarement de façon absolue (cas de Ulrich, Falta), plus souvent de façon relative.

3) SYNDROME DE CUSHING

Il semble bien que dans un tiers des cas de syndrome de Cushing (consécutif à un adénome basophile de l'antéhypophyse) se retrouve un diabète. Il est bénin le plus souvent il est vrai, et noyé dans la masse des autres symptomes.

Donc, de toute évidence, un adénome de l'hypophyse

antérieure, basophile et surtout acidophile, amenant donc un hyperfonctionnement de la glande, peut s'accompagner des manifestations d'un diabète souvent insulinorésistant.

4) DIABÈTE A PARTICIPATION HYPOPHYSAIRE SANS ACROMÉGALIE

Des cas assez nombreux existent dans la littérature. En 1870, Rosenthal avait cité le cas d'un malade mort d'un diabète grave à l'âge de 41 ans et qui présentait à l'autopsie un sarcome de l'hypophyse ; il n'y avait aucun symptôme d'acromégalie. Après lui, Henrot, Messenglia, Bernardt, Rath, Muller, Sternberg, Stintzing notent des polyuries avec glycosurie sans tumeur hypophysaire.

Dans la littérature moderne, on trouve un cas qui est une véritable expérience. En 1936, Chabanier, Puech et Lobo Onell rapportent l'observation suivante. Il s'agit d'un homme présentant un diabète grave et insulinorésistant ; l'intervention est pratiquée par Puech qui curette l'hypophyse ; celle-ci, à l'examen histologique, ne présente aucune anomalie manifeste. Le diabète est considérablement amélioré, *devenant notamment insulinosensible* ; ce mieux persiste un certain temps, jusqu'à ce que le sujet meure d'une bacillose pulmonaire. Par conséquent, une tumeur n'est pas nécessaire pour que l'on ait des diabètes dont l'origine hypophysaire apparaît avec évidence.

5) DIABÈTES INFANTILES

Dans le même ordre d'idées, il semble que l'on puisse considérer certains diabètes infantiles comme influencés fortement par un hyperfonctionnement hypophysaire.

Ce diabète, grave en général, survient souvent chez des enfants trop grands pour leur âge, ayant en somme un gigantisme fruste. Marcel Labbé a signalé ces faits, classiques maintenant. Leur maximum de fréquence correspond à la période prépubertaire et il est logique de supposer un désordre hypophysaire intéressant les hormones de croissance, les hormones génitales, et les hormones hyperglycémiantes. Nous sommes donc d'accord avec Cushing pour supposer une intervention impor-

tante de l'hypophyse dans la pathogénie du diabète infantile. D'ailleurs, A. Mesbah, dans sa thèse, rapporte un cas fort intéressant à l'appui de cette théorie. Il note qu'un jeune homme, outre des signes d'infantilisme, présentait un diabète caractérisé par glycosurie, glycémie et polydypsie modérées. Pensant à un hypofonctionnement hypophysaire, on lui injecte de l'antélobine. Le résultat est remarquable en ce sens que la polyurie du sujet passe de 2 à 9 litres et sa glycémie monte à trois grammes.

6) DIABÈTE SUCRÉ ET VIE GÉNITALE DE LA FEMME

Une autre série de faits entrent également en ligne de compte. Ce sont ceux qui intéressent les grands événements de la vie génitale de la femme, événements dans lesquels l'intervention de l'hypophyse n'est plus à démontrer.

Le diabète gravidique est bien connu. Certains, il est vrai, avaient soutenu que le diagnostic de ce diabète, extrêmement fréquent, se faisait sur la présence dans les urines d'un sucre réducteur qui n'était pas du glucose, mais du lactose. Or, ce sucre est bien du glucose (Lévy-Solal). Il est vrai que les troubles de la glycorégulation dans la gestation se bornent, le plus souvent, à une glycosurie isolée, intermittente, rétrocédant après l'accouchement. Quant à la glycémie, pour certains (De Lee, Cron) elle est normale ; pour d'autres, elle est supérieure à la normale (De Lucas).

Pour Lévy-Solal, Laudat, Wolf, il y aurait effectivement une hyperglycémie pendant la gestation, surtout marquée aux approches du terme. Par ailleurs, un diabète existant avant la grossesse est aggravé par elle. Ces phénomènes semblent bien dépendre d'une augmentation de l'activité de l'hypophyse au cours de la période gravide.

Le cycle menstruel influence de la même façon le diabète. Au moment des règles, se produisent souvent des poussées de glycosurie. Il est possible d'interpréter ces faits par une action hypophysaire ; on peut penser, en effet, que la folliculinémie et la lutéinémie élevées pendant l'intermenstruum peuvent exercer une action freinatrice sur l'hormone hyperglycémiante ; cette action cesse brusquement au moment des règles, amenant une augmentation

de la glycosurie et de l'insulinorésistance. Carnot, Terris et Caroli (1928) ont d'ailleurs augmenté l'efficacité de l'insuline en freinant l'hypophyse par la folliculine. Rathery et Rudolf (1928) ont constaté une activité plus grande de l'insuline au moment où le taux de la folliculine dans le sang est le plus élevé.

Enfin, on sait que la ménopause s'accompagne toujours d'un certain dérèglement endocrinien, particulièrement des fonctions hypophysaires. Récemment, E. May a publié un cas de diabète de la ménopause, non amélioré par le traitement et cessant spontanément au bout de quelques années pour ne plus reparaître dans les cinq années suivantes.

En résumé, il est souvent possible d'incriminer l'hypersécrétion hypophysaire comme cause de diabète ou de formes paradiabétiques (Marcel Labbé) ; beaucoup de ces cas sont insulinorésistants ; par conséquent, l'insulinorésistance d'un diabète, banal par ailleurs, peut faire penser à un facteur causal hypophysaire.

Ainsi, peu à peu, les recherches parties de l'expérimentation et s'appuyant sur des cas cliniques de diabète où l'intervention hypophysaire est évidente, aboutissent à un point où l'on se demande si le diabète banal, sans anomalie ni insulinorésistance, ne relève pas d'une origine pituitaire. Nous avons vu que chez l'animal on pouvait obtenir un diabète plus ou moins durable par des injections massives d'extrait antéhypophysaire. On en possède un cas chez l'homme ; c'est celui de Strauch, qui traita un garçon de seize ans atteint de syndrome adiposo-génital par le même extrait hypophysaire que celui qui avait servi à Lucke pour ses expériences. Au bout de quelques mois, apparurent des signes de diabète au complet, et au sixième mois, un tableau de pré-coma.

Par ailleurs, Anselmino et Hoffmann semblent convaincus que le diabète humain est dû à une surproduction d'hormones antéhypophysaires : au cours de leurs recherches, ils ont pu extraire leur principe glycogénolytique d'urine de diabétique ; ils le retrouvèrent également dans le sang, mais jamais chez l'homme sain. Il en est de même de l'hormone acétonémiante, bien qu'elle semble moins constante (Trabenhaus, Pwlazokaya). D'autres (Elmer, Giedosz, Scheps) ont trouvé le principe diabétogène dans le sang des acromégales, principe qui est d'ailleurs peut-être le même que le principe glycogénolytique.

D'après cela, le rôle de l'hypophyse serait considérable, même dans le diabète commun. Mais alors, pourquoi ces

hormones ne se retrouvent-elles pas également chez l'homme sain, au moins en petite quantité ? En effet, ces hormones ne sont pas l'apanage exclusif des diabétiques, puisqu'elles ont été étudiées chez des animaux sains et extraites de lobes antérieurs sains. Peut-être est-ce parce qu'en temps normal, l'insuline bloque la production de ces hormones, le diabète n'apparaissant alors que lorsqu'il y a rupture d'équilibre entre les deux systèmes antagonistes par hyperproduction hypophysaire ou insuffisance insulinienne, ou les deux à la fois.

Quoi qu'il en soit, et sans préjuger de découvertes ultérieures, il semble bien certain que, au moins dans certains diabètes, et peut-être dans les plus banaux, l'hypophyse joue un rôle par l'hypersécrétion de son lobe antérieur. De là, est venue l'idée d'agir sur l'hypophyse par différentes méthodes destinées à supprimer ou freiner son action.

CHAPITRE III

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Pour lutter contre un hyperfonctionnement de l'hypophyse, trois méthodes ont été employées : l'intervention chirurgicale, la folliculinothérapie, la radiothérapie hypophysaire. Nous serons bref en ce qui concerne les deux premières, nous étendant sur la troisième qui est de beaucoup celle qui peut se généraliser le plus et s'appliquer aux cas les plus nombreux.

1) INTERVENTION CHIRURGICALE

Nous avons déjà signalé les succès obtenus par l'ablation d'adénomes acidophiles dans le gigantisme et l'acromégalie. Nous avons aussi rapporté la magnifique observation de Chabanier, Puech et Lobo Onell. C'est assurément la façon la plus radicale et la plus forte d'agir sur une hypophyse supposée en hyperfonctionnement. Cependant, pour des questions de difficulté et de risque opératoires sur lesquels il n'est nul besoin d'insister, ce n'est pas une méthode d'utilisation courante. Il faut la réserver à des cas bien particuliers de tumeur dans lesquels, d'ailleurs, l'indication opératoire n'est pas fournie par un diabète plus ou moins intense, mais bien par la tumeur elle-même.

2) FOLLICULINOTHÉRAPIE

Nous avons également signalé qu'il est possible de considérer comme une thérapeutique intéressante la folliculinothérapie. Elle a permis à Carnot, Terris et Caroli, Rathery et Rudolf, d'augmenter l'activité de l'insuline.

Mais là non plus, on n'a pas une méthode capable de s'appliquer à bien des cas, car les échecs sont nombreux et nous en avons, nous-même, observé.

3) RADIOTHÉRAPIE

C'est avec une réussite très inégale qu'elle a été essayée dans le diabète des acromégales, le syndrome de Cushing, le diabète simple et le diabète insulinorésistant.

L'indication avait été posée en 1922 par Béclère dans dans une note à la *Société de Neurologie* ; il précisa : « Quant aux troubles des échanges nutritifs, obésité, polyurie, et *surtout glycosurie*, quelque soit leur point de départ et leur mécanisme, un fait indiscutable, c'est que dans certains cas, la roentgenthérapie les fait disparaître ».

Boschi, en 1929, Vespignani et de nombreux auteurs italiens, puis Hutton, en 1933, furent les promoteurs du traitement du diabète par les rayons X. Après eux, il fut repris maintes fois.

a) Irradiation dans le cas de tumeurs ; acromégalie ou maladie de Cushing.

De nombreuses observations ont été publiées. Citons-en quelques-unes de typiques. En 1933, Langeron, Desplats, Paget et Danes obtiennent un excellent résultat dans un cas d'acromégalie avec diabète calcique, puis diabète sucré. Avec 10.000 r. en vingt séances, ils ont une disparition de la glycosurie, amélioration persistant encore trois ans plus tard. Dans sa thèse, Michaelides rapporte également un cas favorable (1934). C'est une malade de 31 ans fournissant depuis 1930, des manifestations d'acromégalie. En outre, elle présente un diabète net, avec réaction de Gérhardt positive. On arrive à supprimer la glycosurie, mais avec 100 unités d'insuline pour 80 grammes d'hydrates de carbone ingérés. Le 22 janvier, on commence des séances de radiothérapie pénétrante sur l'hypophyse (Dr Cottenot), à raison de trois séances par semaine. Dès les premières séances, la tolérance hydrocarbonée s'accroît. On diminue les doses d'insuline à 60, puis 40, puis 20 unités. Enfin, on la supprime complètement, sans que la glycosurie reparaisse.

Dans le *Monde Médical* du 15 novembre 1937, Delherm et Fischgold citent l'observation d'un homme de 43 ans ; il souffrait de diabète depuis 1926, et, en 1936, on lui trouva des signes d'acromégalie dans le service

du prof. Rathery. Malgré régime et insuline, la glycosurie persiste et la glycémie reste supérieure à deux grammes. On irradie alors l'hypophyse, et malgré la suppression de l'insuline, la glycémie baisse un peu tandis que la glycosurie reste stationnaire. En reprenant l'insuline, celle-ci devient efficace et la glycosurie disparaît. En 1937, l'état est resté excellent et les auteurs donnent des chiffres d'une instructive comparaison :

26 *juin* 1936 : insuline 30 unités, glycémie 2,05 o/oo — sucre 11,37.

20 *juin* 1937 : insuline 30 u., glycémie 1,65 o/oo — sucre 0.

Quelques autres sont citées dans le compte-rendu de Delherm et Thoyer-Rozat à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (séances pleinières des 7 et 8 novembre 1911). Ils rapportent l'observation présentée par le prof. Rathery en 1937 (leçon clinique de la Pitié), une du Dr Langon, une de Rathery et Froment (1937) avec des résultats moins bons. Dans un article de Mauriac, Broustet, Saric et de Lachaud, du *Progrès Médical* (19 mars 1938), on trouve signalée une aggravation coïncidant avec la radiothérapie.

Une observation du Dr Hillemant montre une amélioration rapide et durable sous l'influence de la radiothérapie dans un diabète coïncidant avec une maladie de Cushing.

b) Irradiations dans les cas de diabète simple et de diabète insulinorésistant.

Par conséquent, les rayons X ont une action remarquable dans les cas de tumeur de l'hypophyse ; par leur action lytique, ils freinent sa sécrétion, agissant sur les symptômes majeurs de même façon que sur le diabète qui est secondaire dans ces affections. Devant ces cas dans lesquels intervient une action freinatrice des rayons X sur une hypophyse en hyperfonctionnement, on est tenté de généraliser le traitement au diabète simple et au diabète insulinorésistant sans signe hypophysaire manifeste et dans lesquels le diabète même est interprêté comme un signe d'hyperfonctionnement hypophysaire. A vrai dire, les résultats dans le diabète simple ont été extrêmement décevants. Prenons plutôt en considération l'article de Romano sur la roentgenthérapie dans le traitement du diabète sucré (*Rassegna Internazionale di clinica e terapia*, tome 14, nº 19 du 15 octobre 1933). Suivant les

conclusions de Boschi et Vespignani, Romano irradie l'hypophyse dans plusieurs cas (5 exactement) de diabète sucré simple. Ce sont autant d'échecs. Dans un cas même, après une amélioration passagère d'un an à la à la suite de la radiothérapie, il voit réapparaître le syndrome diabétique avec, cette fois, une insulinorésistance marquée et une polyurie insolite. Il en conclut que ce traitement ne doit être essayé que lorsque l'on est certain d'avoir affaire à un diabète influencé par l'hypophyse. D'autres auteurs, Langeron et Desplats, Marcel Labbé, n'ont pas obtenu de meilleurs résultats.

Prenons maintenant les observations publiées par Leandro Cervera, de Barcelone, qui, pendant la guerre civile, eut l'occasion de pratiquer en série la radiothérapie hypophysaire. Il publie cinq cas dans l'*Europe Médicale* de juillet 1938. Les résultats sont variables.

Mais, d'une façon générale, ils sont les meilleurs dans les cas qui nécessitaient le plus d'insuline. Les irradiations semblent atténuer l'insulinorésistance ; c'est le fait le plus remarquable noté par Cervera. Il écrit en parlant de l'un de ses malades : « Celui-ci, en dépit des privations imposées par la guerre, en dépit d'une situation révolutionnaire qui sont des agents diabétogènes au premier chef, arrive jusqu'à un certain point à se passer d'insuline. De plus, les mêmes doses d'insuline qui, auparavant, ne produisaient qu'un résultat très faible ou nul, provoquent maintenant des crises léthargiques avec un pouls excellent et des réflexes normaux qui entrent dans le tableau de l'intolérance insulinienne décrit par Sandra . D'après ces constatations, nous pouvons nous rendre compte du peu de succès du traitement radiothérapique dans le diabète sans insulinorésistance et, au contraire, de ses résultats appréciables chez les sujets réagissant mal à l'insuline. C'est ce que Cervera indique dans sa conclusion : « Comme les résultats thérapeutiques les plus favorables ont été obtenus chez les malades présentant un trouble d'hypercrinie hypophysaire, et comme le fait concret qui nous est fourni par l'expérience clinique est la diminution d'activité curative de l'insuline dans ce type de diabète que l'on nomme insulinorésistant, il est logique de considérer l'insulinorésistance comme tributaire de l'hyperhypophysisme et de considérer que les diabétiques qui se signalent par leur insulinorésistance sont les plus capables de bénéficier de la roentgenthérapie à dose forte. Dans l'insulinorésistance isolée, sans l'appui de

troubles hypophysaires manifestes, il y aurait une indication suffisante à soigner un diabète pour hyperfonctionnement antéhypophysaire. Mais d'abord, que faut-il entendre par insulinorésistance ?

c) Insulinorésistance.

On distingue l'insulinorésistance totale et l'insulinorésistance partielle.

L'insulinorésistance absolue, c'est-à-dire telle que le diabétique soit strictement dans le même état qu'il reçoive ou non de l'insuline, doit être tout à fait exceptionnelle ; il semble bien qu'il n'en existe qu'une seule observation (Rathery).

Beaucoup plus fréquente est l'insulinorésistance relative. Delherm et Fischgold en ont donné les caractères d'après Boulin. On peut l'incriminer dans les cas suivants :

Si un diabétique nécessite, pour équilibrer son trouble glucidique, des doses d'insuline nettement supérieures à celles qui sont efficaces sur d'autres sujets à tolérance égale et à régime identique.

Si un diabétique, maintenu en état d'équilibre jusqu'à un moment donné grâce à une quantité déterminée d'insuline, a besoin pour conserver cet état, d'une augmentation du taux d'insuline qu'on lui avait alloué quotidiennement. Si la dose n'est pas augmentée, la glycémie, l'excrétion des corps acétoniques continue à augmenter.

Récemment, les mêmes auteurs précisent des degrés à l'insulinorésistance partielle :

L'insuline peut corriger en grande partie les troubles sans arriver à les faire disparaître.

L'insuline fait sur le champ baisser acétonurie, glycémie, glycosurie. Puis tout se stabilise à un taux élevé.

Enfin, malgré les doses croissantes d'insuline, le diabète s'aggrave.

Delherm et Fischgold considèrent que l'insulinorésistance est le critère permettant d'affirmer la participation de l'hypophyse dans le diabète d'un sujet ne présentant, par ailleurs, aucun trouble de la série hypophysaire. Ils en font l'indication majeure de l'irradiation hypophysaire, ajoutant que c'est seulement dans ces cas qu'ils ont obtenu de bons résultats. Pour eux, il ne s'agirait d'ailleurs pas de guérir un diabète, mais bien de l'équilibrer avec une dose moindre d'insuline. Ce serait alors un adjuvant à l'insulinothérapie.

Delherm et Fischgold précisent ensuite la technique des irradiations. On utilisera un rayonnement pénétrant émis par une ampoule sous tension de 200.000 volts. On peut à la rigueur se contenter d'un voltage moindre. Filtrage : 1/2 ou 1 m/m Cu + 2 m/m Al. ou simplement 8 m/m Al. Les doses seront minimes : elles ne devront pas dépasser 1.200 à 1.500 r. par porte d'entrée. Celles-ci seront facio-malaires pour éviter la chute des cheveux qui se produit avec les portes frontales, pariéto-temporales, occipitales, ou du vertex. Des incidents plus graves peuvent d'ailleurs s'observer au cours du traitement. Nous les verrons à mesure que nous passerons en revue quelques observations que nous avons recueillies dans la littérature médicale et les nôtres propres. Toutes concernent des diabètes insulinorésistants traités par irradiations hypophysaires.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Boschi)

Il se trouve justement que l'observation princeps, celle de Boschi (1929) concerne un diabète insulinorésistant. Il s'agissait d'une diabétique de 71 ans, améliorée, mais non guérie par l'insuline. Boschi eut l'attention attirée sur l'hypophyse par quelques troubles du psychisme sexuel et par de l'adiposité. Etaient-ce vraiment des troubles hypophysaires ? Ce n'est pas absolument certain. Quoi qu'il en soit, il institua un traitement par les rayons X et eut l'heureuse surprise de constater, à la deuxième irradiation hypophysaire, la disparition de la glycosurie.

OBSERVATION II

(Em. Merle)

Elle fut présentée à la séance du 11 janvier 1935 de la *Société médicale des hôpitaux* de Paris. M. le Dr Merle a bien voulu nous communiquer la suite de cette observation, la malade étant suivie et venant se présenter régulièrement à son cabinet.

Il s'agissait d'une jeune femme de 31 ans, Mme P..., sans autre antécédent qu'une fièvre typhoïde à l'âge de

dix ans. Ayant beaucoup maigri et se sentant très fatiguée, elle va, en octobre 1932, consulter un médecin qui découvre sucre et acétone en abondance dans l'urine et prescrit un régime de 30 u par jour. Malgré cela, elle continue à maigrir et à perdre des forces. M. le Dr Merle la voit pour la première fois le 23 juillet 1933 en état de pré-coma, asthénique, anorexique, un peu dyspnéique, ayant maigri de 10 kilogs. Il note alors : glycémie à 2,38, acétone urinaire et glycosurie à 140 gr. pour un régime de 100 gr. d'hydrates de carbone. Le poids est de 47 kilogs. Admise à l'hôpital, dans le service du Dr Merle, elle est soumise à un régime à 120 grammes d'hydrates de carbone pour 120 u d'insuline quotidienne. Après 8 jours, l'acétone disparaît des urines, l'état général s'améliore. Le douzième jour du traitement, la glycémie est de 2 gr. 20, mais la tolérance hydrocarbonée reste très faible. La glycosurie est variable malgré la fixité du régime. La polyurie reste modérée, ainsi que polydypsie et polyphagie. Le 2 octobre, la malade a repris 12 kilogs, les urines sont sans acétone, la glycémie est de 2 gr. 48. Mais, pendant tout le mois d'octobre, la tolérance hydrocarbonée ne s'améliore pas sensiblement, la malade restant à un régime de 100 gr. d'hydrates de carbone et 100 u d'insuline. Les marques d'insuline ont été changées plusieurs fois sans résultat appréciable.

Le 7 novembre, on tente une réduction des hydrates de carbone à 60 gr. en portant l'insuline à 120 u. La glycosurie baisse à 40 gr., la glycémie à 2 gr. 10, mais les corps cétoniques réapparaissent abondants dans les urines. La malade maigrit, présente des accidents de type hypoglycémique très nets se reproduisant presque après chaque piqûre. La malade est alors remise à 100 gr. d'hydrates de carbone et à 140 u d'insuline : l'acétone disparaît et le poids remonte ; mais la glycosurie ne baisse que dans des limites restreintes (70 à 50 gr. ; de légers accidents hypoglycémiques se renouvellent fréquemment ; l'état général reste bon. Du 16 au 27 décembre, sans autre modification du traitement, on adjoint quotidiennement aux 140 u d'insuline, 0,02 gr. de vagotonine, sans que cette adjonction produise d'effet quelconque sur la glycosurie. Le 1er janvier 1934, un épisode grippal provoque une réapparition des corps cétoniques dans les urines avec légère chute du poids et ascension de la glycosurie. Insuline : 160 u. La glycosurie baisse à 30 gr. ; on observe de petits accidents d'intolérance insulinienne. Le 20 janvier, on tente de diminuer l'insuline, mais on constate aussitôt une aggravation.

Le 6 février 1934, on commence les irradiations de l'hypophyse, après avoir constaté que chaque époque menstruelle, de caractère normal du reste, était accompagnée d'une forte poussée de glycosurie. Ce fait, ajouté à l'insulinorésistance partielle, laissait soupçonner l'intervention d'un facteur endocrinien hypophysaire antagoniste de l'action de l'insuline. Les irradiations eurent lieu en février et mars 1934 sous la direction du Dr Dechambre, radiologiste des hôpitaux de Clermont, dans les conditions suivantes : elles ont été appliquées sur la région hypophysaire, portes d'entrée à droite et à gauche. Sur chacune : 2.000 r. en huit séances faites à raison de deux par semaine sous tension de 150.000 volts. Filtrage : 5/10e Cu + 2/10e Al. Aucune réaction locale au cours du traitement, mais dans la suite, apparut une plaque temporaire d'alopécie à chaque porte d'entrée. La dose totale correspondait sensiblement au 1/3 de la dose stérilisante pour les ovaires, c'est-à-dire à une action freinatrice, mais non destructrice, sur l'hypophyse. Le résultat est presque immédiat et surprenant : dès la 2e irradiation, le taux de la glycosurie tombe à 10 gr. L'insuline est alors progressivement abaissée (bien que les accidents hypoglycémiques aient disparu) à 120, puis 100, puis 80, puis 60 u. Malgré cette baisse rapide de l'insuline, le taux de la glycosurie oscille entre 10 et 40 gr. ; le poids continue à augmenter ; l'état général reste excellent ; la malade s'occupe activement des menus travaux du service hospitalier. Les règles, qui auraient dû survenir le 6 mars et le 3 avril, furent supprimées. Le 6 mars, aucun incident. Mais le 3 avril (le traitement radiothérapique étant arrêté), on constate une poussée temporaire de glycosurie avec acétonurie.

La malade quitte le service le 23 avril dans un état général excellent ; glycémie à 2,7. On lui prescrit un régime de 100 gr. d'hydrates de carbone et 60 u d'insuline, en l'exhortant à se soumettre à une surveillance médicale régulière. Ce départ ne nous a pas permis de poursuivre davantage, comme nous l'aurions voulu, la cure entreprise.

Nous avons pu suivre cependant à peu près régulièrement la malade jusqu'à ce jour, et constater le maintien des résultats obtenus. La glycosurie s'est maintenue aux environs de 20 gr., l'acétonurie n'a pas reparu. Le poids est resté stationnaire. La malade n'a pas cessé de mener une vie active de ménagère, mais en évitant tout surmenage. Les règles sont revenues le 26 juin, extrêmement

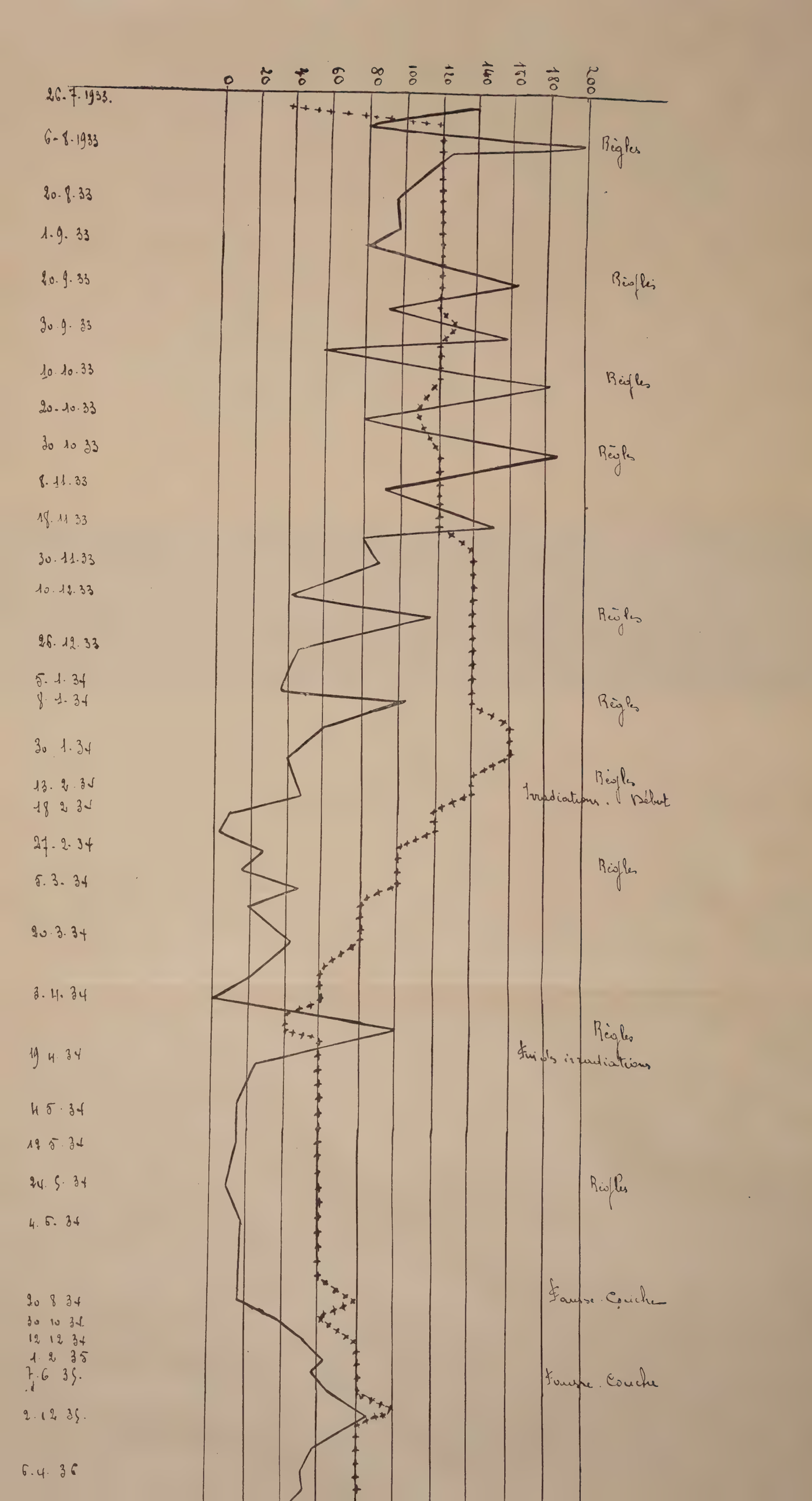
abondantes et prolongées. Puis, elles ont disparu le mois suivant, cette fois par suite d'un début de grossesse, terminée d'ailleurs par une fausse-couche de deux mois environ avec identification de l'œuf. Les irradiations ne sont peut-être pas étrangères à la genèse de cette fausse-couche. A cette occasion, réapparition momentanée de l'acétonurie, ascension passagère de la glycosurie, perte légère de poids.

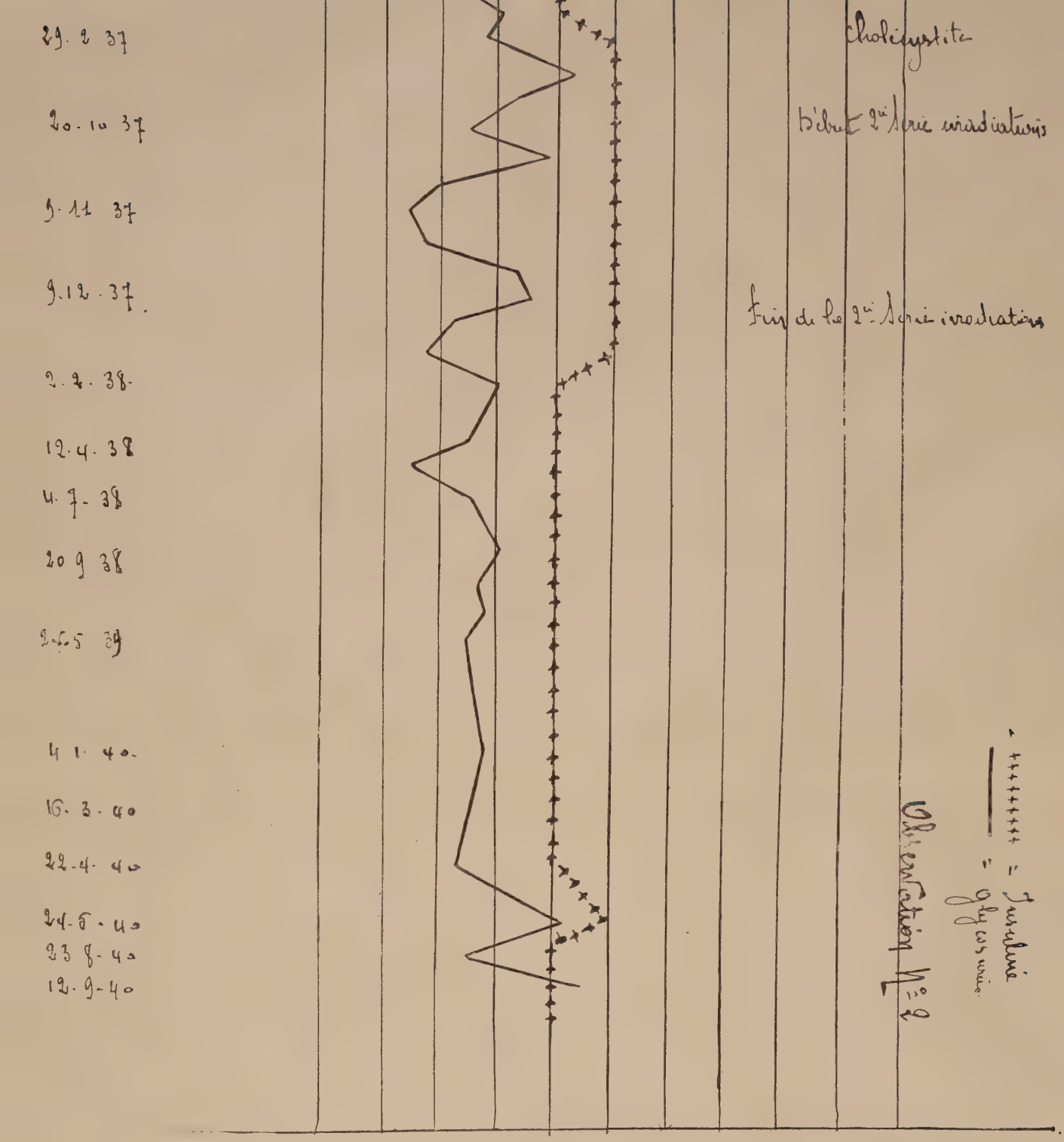
L'état actuel (1935) est le suivant : régime à 100 gr. d'hydrates de carbone, poids 62 kgs. glycosurie de 10 à 30 gr., insuline, 60 u. La malade mène une vie normale et prend de plus en plus l'habitude, très imprudente d'ailleurs, d'espacer les examens médicaux, malgré notre insistance. Ajoutons que cette malade ne présente aucun symptôme d'acromégalie. La radiographie du crâne a montré une selle turcique normale. L'examen clinique des divers appareils : rénal, cardiovasculaire, pulmonaire, nerveux, s'est toujours montré négatif.

Telle est l'observation de M. le Dr Merle publiée à la *Société médicale des hôpitaux* de Paris.

Par la suite, la malade fut constamment suivie par M. le Dr Merle. De juin 1934 à juin 1939, la malade présente deux fausses-couches et une poussée de cholécystite aiguë fébrile, avec acétonurie abondante mais passagère. Elle n'a pas interrompu l'insuline à la dose de 60 à 80 u, les doses supérieures provoquant de fréquents petits incidents d'intolérance. Elle est toujours restée glycosurique à la dose de 20 à 60 gr. de glucose par jour, mais très satisfaite de son état de santé, ayant récupéré toute son activité. Elle n'a jamais voulu être mise à nouveau en observation. Cependant, en septembre 1937, à l'occasion de sa cholécystite, elle dut être hospitalisée. Une nouvelle série d'irradiations hypophysaires, aux mêmes doses, lui fut appliquée au cours de sa convalescence. Cette deuxième série d'irradiations fut parfaitement tolérée, mais n'a pas apporté de modification bien sensible à l'équilibre glycidique. Par la suite, et jusqu'à ce jour, aucun incident nouveau ne s'est produit.

Une épreuve d'hyperglycémie provoquée a été pratiquée le 28 octobre 1937.


0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
26.7.1933.
6-8-1933
Règles
20.8.33
1.9.33
20.9.33
Règles
30.9.33
10.10.33
Règles
20.10.33
30 10 33
Règles
8.11.33
15.11.33
30.11.33
10.12.33
Règles
26.12.33
5.1.34
8.1.34
Règles
30 1.34
13.2.34
Règles
18 2 34
Irradiations. Début
27.2.34
Règles
8.3.34
20.3.34
3.4.34
Règles
19 4.34
Fin des irradiations
14 5.34
18 5.34
24.5.34
Règles
4.6.34
20 8 34
Fausse Couche
30 10 34
12 12 34
1.2 35
7.6 35.
Fausse Couche
2.12 35.
6.4.36


29. 2 37
Cholécystite
20. 10 37
Début 2e série irradiations
9. 11 37
9. 12. 37.
Fin de la 2e série irradiations
2. 2. 38.
12. 4. 38
4. 7. 38
20 9 38
2. 5. 39
4 1. 40.
16. 3. 40
22. 4. 40
24. 5. 40
23 8. 40
12. 9. 40
Observation No 2
= Tuberculine
= Glycosurie

Glycémie à jeûn avant l'ingestion de 50 gr. de glucose	4 gr. 19
— une heure après	4 gr. 63
— une heure et demie après	4 gr. 75
— deux heures après	4 gr.
— deux heures et demie après	3 gr. 94
— trois heures après	4 gr. 20

Il convient de noter plusieurs choses au sujet de cette observation. La première, à l'actif de la méthode, est une transformation indéniable et durable de l'état diabétique par l'irradiation ; ce diabète de sujet jeune, très grave d'emblée, ayant rapidement entraîné un état d'acidose avec pré-coma, fortement insulinorésistant, est devenu, après irradiation, et pendant cinq années, un diabète parfaitement toléré, permettant une existence normale, malgré une surveillance assez relâchée. La deuxième est que la cessation de la radiothérapie a amené une poussée importante de glycosurie avec acidose. Enfin, les irradiations ne sont peut-être pas d'une innocuité absolue quant aux fonctions génitales ; avant les irradiations, les règles étaient normales, accompagnées de poussées glycémiques qui ont complètement disparu par la suite ; après les premières irradiations, les règles ont été supprimées les 2 premiers mois. Les mois suivants, elles sont revenues aux dates escomptées, mais beaucoup plus abondantes que par le passé. Depuis lors, elles ont été régulières, mais avec une tendance progressive à diminuer d'abondance, à se prolonger et à devenir douloureuses. En outre, deux fausses-couches qui sont survenues en août 1934 et juillet 1935 permettent de supposer une action stérilisatrice des irradiations.

On trouvera dans les pages suivantes le relevé des chiffres des glucides absorbés, de la glycosurie, de la glycémie, du poids, de l'insuline, des corps cétoniques des urines et tous les renseignements de l'observation de la malade entre le 26 juillet 1933 et le 12 septembre 1940. Ensuite, nous objectiverons les résultats de la radiothérapie à l'aide d'une courbe.

(*Voir tableaux pages suivantes*)

Dates	Régime (glucides) environ	Glycosurie	Poids	Réaction de Gerhardt	Glycémie	Insuline	Observations
27- 7-33	120	140	47	+++		30	Coma menaçant
28	120	110	47.5	++	2.38	120	
30	120	77	48	0		120	
1- 8-33	120	169	48.3	0		120	
3- 8-33	120	194	48.5	0	2.10	120	Règles
6- 8-33	120	123	48.5	0		120	
9- 8-33	120	117	49	0		120	
14- 8-33	120	110	50	0		120	
20- 8-33	120	96	50.4	0	2.67	120	
28- 8-33	120	96	52.5	0	1.88	120	
1- 9-33	120	80	54	0		120	
11- 9-33	120	159	54.6	0		120	Règles
20- 9-33	120	89	56	+	2.27	120	
26- 9-33	120	149	57	0		130	
30- 9-33	120	55	57.8	0		120	
10-10-33	100	169	58.4	0	2.48	120	Règles
21-10-33	100	80	59.4	+		110	
30-10-33	100	179	60	+		120	
2-11-33	100	161	60	+		120	Règles
8-11-33	60	93	59.9	+		120	intolérance
18-11-33	100	150	60	0		120	à l'insuline
22-11-33	100	78	60	0		140	id.
30-11-33	100	86	60.2	0	2.32	140	
10-12-33	100	41	60.8	0		140	
15-12-33	100	113	61	0		140	Règles
26-12-33	100	45	62	0		140	

Dates	Régime (glucides) environ	Glycosurie	Poids	Réaction de Gerhardt	Glycémie	Insuline	Observations
5- 1-34	100	37	62	+		140	Grippe
8- 1-33	100	102	61	+		140	Règles
15- 1-34	100	57	60.7	0		160	
30- 1-33	100	41	62.7	0		160	
6- 2-34	100	143	63.5	0		150	Règles
13- 2-34	100	45	64	0	2.37	140	Début des irradiations
15-2 -34	100	46	64	0		140	
18- 2-34	100	9	64	0		120	
21- 2-34	100	7	64	0		120	
24- 2-34	100	25	64	0		121	
27- 2-34	100	20	64.4	0		100	
1- 3-34	100	14	66	0		100	Règles
5- 3-34	100	44	66	+		100	
10- 3-34	100	20	66	0		80	
20- 3-34	100	42	67	0		70	
29- 3-34	100	18	68	0		60	
3- 4-34	100	0	68	0		60	
10- 4-34	100	90	68	0		40	
12- 4-34	100	73	68	+	2.07	40	Règles insignifiantes
14- 4-34	100	8	68	+		60	
19- 4-34	100	25	68	0		60	Fin des irradiations
4- 5-34	100	17	67	0		60	
12- 5-34	100	14	67	0		60	
27- 5-34	100	12	66.8	0		60	Règles très abondantes fin de l'hospitalisation
4- 6-34	100	14	66	0		60	

Dates	Régime (glucides) environ	Glycosurie	Poids	Réaction de Gerhardt	Glycémie	Insuline	Observations
20- 8-34	100	17	62	0		80	fausse-couche; curetage
30-10-34	100	34	61	0		60	
12-12-34	100	48	61	0		80	
28-12-34	130	74	60.5	0		80	
1- 2-35	130	55	62	0		80	
7- 6-35	130	55	62	0		80	
12- 7-35	130	64	57	0	3.35	80	2e fausse couche
2-12-35	130	85	58	0		100	
4- 2-36	130	70	59	0		80	
16- 3-36	130	54	60	0		80	
6- 4-36	130	50	60	0		80	
9- 9-36	130	52	60	0		80	
12-11-36	130	47	61	0		80	
14- 1-37	130	58	62	0		80	
29- 2-37	?	55	59	0		100	Cholécystite aiguë fébrile, hospitalisation
5-10-37	?	85	54, 5	+	2.90	100	
8-10-37	?	64	54	+		100	
12-10-37	130	60	54.5	+	3.24	100	
20-10-37	130	49	56.5	+		100	
22-10-37	130	63	65.5	+	3.77	100	Début 2e série d'irradiations
26-10-37	130	75	57	+		100	
30-10-35	130	36	57.5	0		100	
2-11-37	130	39		0		100	

Dates	Régime (glucides) environ	Glycosurie	Poids	Réaction de Gerhardt	Glycémie	Insuline	Observations
9-11-37	130	29	58	0		100	
15-11-37	130	35	60	0		100	
1-12-37	130	63	60	0		100	
9-12-37	130	71	60	0		100	
22-12-37	130	46	60	0		100	Fin 2e série d'irradiations
15- 1-38	120	31	62	0		100	Vie active normale,
2- 2-38	120	61	62	0		80	surveillance très relâ-
9- 3-38	120	57	62	0		80	chée. Petits incidents
12- 4-38	120	48	62	0		80	fugaces d'intolérance
4- 5-38	120	32	62	0		80	insulinique.
4- 7-38	120	48	58	0		80	Règles
28- 7-38	120	56	59	0		80	très irrégulières
22- 8-38	120	62	57	0		80	et très
20- 9-38	120	56	57	0		80	diminuées
27-10-38	120	54	57	0		80	
24- 5-39	120	52	60.5	0		80	
4- 1-40	120	53	59	0		80	P.A. 17-10
16- 3-40	120	52	59	0		80	Petits accidents d'intolérance avec 100 unités
22- 4-40	120	46	60	0		80	
14- 5-40	120	86	59	0		100	
23- 8-40	120	51	62	0		80	
12- 9-40	120	90	61	0	2.70	80	Règles

OBSERVATION III

(Pieri et Sarradon, de Marseille, nov. 1935)

Il s'agissait d'un diabète grave dont les manifestations remontaient environ à décembre 1934. Il était caractérisé par un amaigrissement important, une polyurie à 5 litres, avec polydypsie et polyphagie. L'asthénie était marquée, et il y avait 77 gr. de sucre par litre d'urine. Malgré des doses élevées d'insuline, les résultats ne furent pas excellents. La glycosurie resta à 50 gr. par litre, la glycémie à 3 grammes. La malade urinait encore environ 3 litres par jour ; le gain de poids fut minime.

Du 1er au 18 mars, on irradie l'hypophyse (Dr Huguet) à raison de deux séances par semaine (6 au total). La malade reçoit 7.500 r. avec deux portes d'entrée, droite et gauche, sous tension de 150.000 volts et filtrage de 5/10e Cu et 2/10e d'Al. La diurèse tombe à un litre 500, la glycémie à 2 gr., la glycosurie à 40 gr. par litre. Par la suite, le traitement insulinique se montre aussi efficace que dans un diabète banal.

OBSERVATION IV

(Rathery et Froment,
Annales de Médecine, nº 2, juill. 1937)

Il s'agit d'un sujet de 32 ans atteint de diabète bronzé grave avec cirrhose hépatique, dont le début se manifeste en juin 1935 par de la fatigue et de l'amaigrissement. Un examen pratiqué en août montre une glycosurie importante et une réaction de Gerhardt positive. L'asthénie, la polyphagie, la polydypsie avec sécheresse intense de la bouche complètent le tableau. Par ailleurs, le foie est très gros et la peau présente la pigmentation caractéristique. Le malade reçoit un traitement insulinique,

dont l'action variera. Pendant des mois, dans une première période, l'insulinorésistance sera presque totale. Puis, vient le traitement radiothérapique. A sa cessation, apparaît un coma diabétique guéri par l'insuline. A partir de ce moment, le malade devient extrêmement sensible à l'insuline. Il y a donc quatre périodes.

La *première* va du 27 août 1935 au 28 juin 1936. Le malade est mis à un régime fixe et reçoit des doses énormes d'insuline, jusqu'à 300 u. par jour. Malgré une ration pauvre en hydrates de carbone (300 gr. de lait et 300 gr. de pommes de terre), la glycosurie se maintient très élevée, la glycémie oscille entre 2 gr. 44 et 3 gr. 37, avec persistance des corps cétoniques, tandis que l'état général s'aggrave.

La *deuxième* va du 28 juin 1936 au 10 août 1936. Le malade reçoit par les soins du Dr Delherm des irradiations hypophysaires. Au total, on lui fait 1.800 r., répartis en quatre champs, sous tension de 300.000 volts et filtrage de 1 m/m Cu et 2 m/m Al. Par ailleurs, le régime n'est pas modifié. Le malade continue à recevoir ses 300 u. d'insuline par jour Le traitement est bien supporté et, dès la huitième séance, on en constate les heureux effets : le poids augmente, la glycosurie diminue, ainsi que les corps cétoniques urinaires et la glycémie.

Troisième période. — Mais le 15 août, l'état du malade empire brusquement et on voit apparaître tous les symptômes d'une imminence de coma. Malgré le traitement le plus énergique, l'état s'aggrave encore, et ce n'est que le 16 à 22 heures que le malade reprend conscience. Il se rétablit peu à peu et le 23 août, on peut reprendre le régime antérieur.

Quatrième période. — Par la suite, on peut réduire le diabète avec des doses d'insuline inférieures à celles utilisées avant la radiothérapie. Du 24 août au 4 septembre, le malade reçoit 200 u. par jour, puis, pendant cinq mois, 225 u, mais il fait de légers accidents insuliniques. Glycémie et glycosurie baissent progressivement pendant cette période. Le 15 janvier, la glycosurie est nulle. La glycémie est de 1 gr. 22, le 26 janvier. Puis, cette dose de 225 u. devient elle-même trop forte. Il faut la diminuer à 145 u, qui ne réduisent pas entièrement la glycosurie et maintiennent la glycémie aux environs de 2 gr. 15.

OBSERVATION V

(Prof. HARVIER ;
traitement par MM. DELHERM et MOREL-KAHN)

M. C., 32 ans, présente un diabète insulinorésistant avec une glycémie s'élevant de 3 à 4 grammes. On fait 3.000 r. en 3 champs, un frontal, deux latéraux, droit et gauche, 1.000 r. par champ à raison de 250 gr. par séance, sous tension de 150.000 volts et filtrage de 0,5 Cu et de 2 m/m d'Al. La glycémie tombe de moitié, et on peut supprimer les 3/4 de la dose d'insuline. Le traitement a été effectué du 1er au 30 décembre 1936.

OBSERVATION VI

Dr RICHARD, de Royat. — *Observation inédite* (1).

Mlle D..., (19 ans) entre le 11 novembre 1939 à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand.

On ne relève dans ses antécédents héréditaires et dans ses antécédents personnels qu'une crise d'urticaire il y a un an et des céphalées fréquentes.

Trois semaines avant son entrée à l'hôpital, Mlle D... a présenté une angine rouge, s'accompagnant d'une grande lassitude. Une analyse d'urine faite le 8 novembre 1939 montre une glycosurie abondante avec acétonurie et albuminurie. Le régime n'apporte pas d'amélioration.

L'examen pratiqué le 13 novembre 1939, à l'Hôtel-Dieu, a montré les signes classiques du diabète : polydypsie, polyphagie, amaigrissement, polyurie. De plus, la malade, pourtant somnolente dans la journée, se plaint d'insomnie tenace.

---

(1) Nous prions Monsieur le Dr RICHARD, qui suivit cette malade et institua le traitement, de bien vouloir agréer nos vifs remerciements pour l'autorisation qu'il nous donne de publier cette observation.

L'examen somatique complet ne montre rien de particulier, sauf une tension basse : 9/5e, et des troubles des règles. La malade a été réglée tard, à 17 ans, ses dernières règles remontent au 3 octobre.

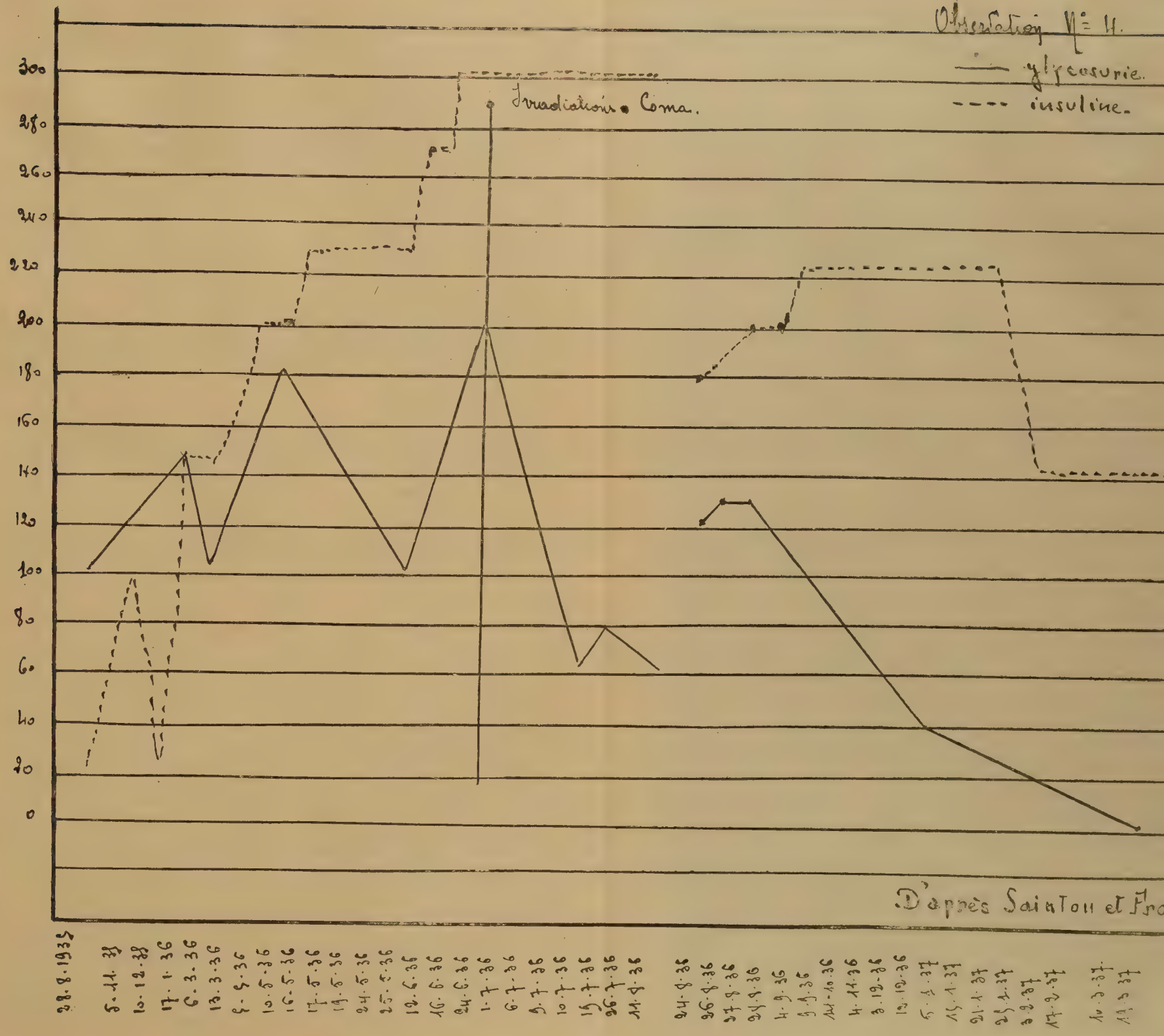
On institue un régime à 120 grammes d'hydrates de carbone, avec 60, puis 70, puis 100 u d'insuline, dose ramenée peu après à 90 u. Malgré cela, la glycémie monte régulièrement, cependant que la glycosurie varie énormément d'un jour à l'autre, descendant parfois relativement bas, mais pour remonter immédiatement après de façon considérable.

Du 13 novembre 1939 au 15 mars 1940, on procède à l'irradiation de la selle turcique. On fait 3.500 r., et en plus de faibles doses sur la thyroïde et les surrénales, irradiations qui, d'ailleurs, ne modifièrent en rien les résultats obtenus par l'irradiation de la seule hypophyse. On constate, dès les premières séances, une baisse de la glycémie en même temps qu'une chute de la glycosurie, malgré une diminution notable de l'insuline, ainsi que le montrent les tableaux et courbe ci-joints.

L'observation a pu être poursuivie pendant près d'un an. L'examen des résultats montre que la malade s'est maintenue par la suite en excellent état de santé. Son poids n'a cessé d'augmenter et elle ne présentait plus de corps cétoniques dans les urines, malgré de faibles doses d'insuline. Le résultat a donc été une meilleure utilisation de l'insuline à la suite des irradiations hypophysaires ; le rôle de celles-ci a été de suspendre l'insulinorésistance.

(*Voir tableaux pages suivantes*)

Dates	Poids	Glycosurie	Régime en H. de C.	Acétone	Acide diacétique	Urines en 24 heures	Glycémie	Insuline
13 Nov. 1939	47 k. 350	137.52	120 gr.	Présence	Présence	2 litres	2 gr. 17	60
16 —		105.32		Présence	Présence	2 litres		60
18 —		72.28		Néant	Néant	2 litres		70
20 —	51 kilogs	82.60		Néant	Néant	2 litres		70
23 —	52 k. 400	traces lég.		Néant	Néant	3 litres		70
25 —		26.11		Néant	Néant	3 litres		50
27 —		130.38		Néant	Néant	3 litres		50
29 —	52 k. 400	72.28	120 gr.	Néant	Néant	2 litres		70
1er Décembre		74.34		Néant	Néant	2 litres		70
5 —	55 k. 400	68.34		Néant	Néant	2 litres		70
7 —		23.96		Néant	Néant	2 litres		70
13 —	56 k. 700	traces indo.		Néant	Néant	2 litres		60
15 —		118.52	120 gr.	Néant	Néant	2 litres		70
18 —		153	120 gr.	Néant	Néant	3 litres		100
20 —		62.26	120 gr.	Néant	Néant	2 litres		80
23 —	58 kilogs	161.70		Néant	Néant	3 litres		90
27 —	59 kilogs	105.30		Néant	Néant	3 litres		90
2 Janv. 1940	60 kilogs	118.72	120 gr.	Néant	Néant	2 l. 500		90
5 —		40.06		Néant	Néant	2 litres		90
8 —		98.75	120 gr.	Néant	Néant	2 l. 500		90

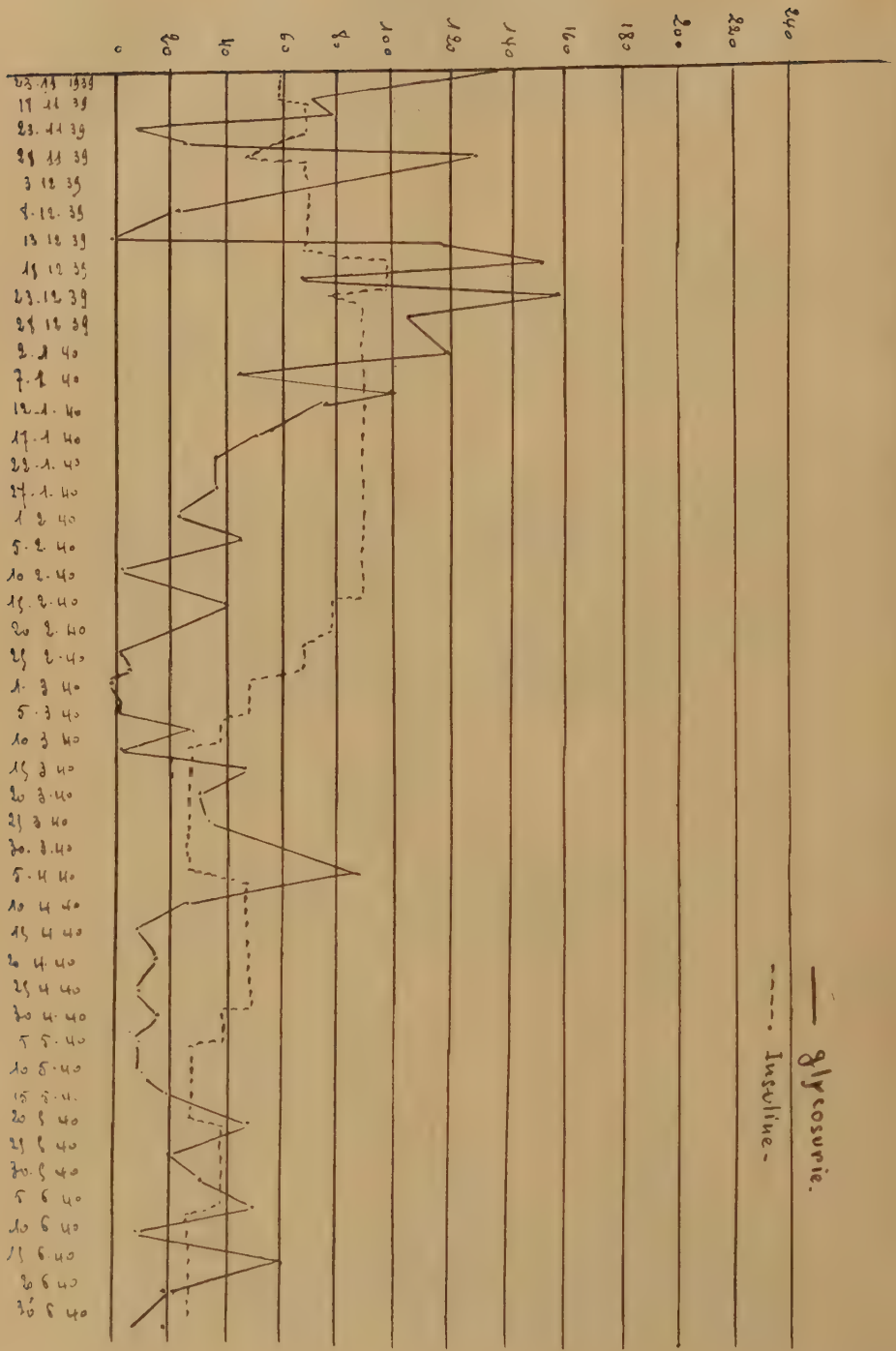

Observation N° 11.
glycosurie.
insuline.
Irradiation. Coma.
300
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
D'après Sainton et Fro
28.8.1935
8-11-35
10-12-35
17-1-36
6-3-36
13-3-36
2-4-36
10-5-36
16-5-36
17-5-36
19-5-36
24-5-36
25-5-36
12-6-36
16-6-36
24-6-36
1-7-36
6-7-36
9-7-36
10-7-36
15-7-36
26-7-36
11-8-36
24-8-36
26-8-36
27-8-36
29-8-36
4-9-36
7-9-36
14-10-36
4-11-36
3-12-36
12-12-36
5-1-37
15-1-37
21-1-37
25-1-37
2-2-37
17-2-37
10-3-37
19-3-37

Dates	Poids	Glycosurie	Régime en H. de C.	Acétone	Acide diacétique	Urines en 24 heures	Glycémie	Insuline
10 Janv. 1940		75.12		Néant	Néant	2 l. 500		90
20 —		47.50	120 gr.	Néant	Néant	2 litres		90 R.X.
22 —		43.90		Néant	Néant	2 litres		90 R.X.
25 —		37.85		Néant	Néant	2 litres		90
29 —		37.16		Néant	Néant	2 litres		90
2 fév. 1940	64 k. 200	33.04		Néant	Néant	2 litres		90 R.X.
4 —	65 kilogs	46.45		Néant	Néant	2 l. 500		90
9 —	65 kilogs							90
12 —		4.12	120 gr.	Néant	Néant	2 litres		90
14 —		8.26	120 gr.	Néant	Néant	2 litres		80
15 —	66 k. 500							80
16 —		42.94		Néant	Néant	2 litres		80
20 —		20.64		Néant	Néant	2 litres		80 R.X.
23 —		4.12		Néant	Néant	2 litres		80
25 —	67 k. 750							70
26 —		Néant	120 gr.	Néant	Néant	2 litres	2 gr. 19	70
28 —		60.195	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		60
1er Mars 1940		Néant		Néant	Néant	1 litre		60
4 —		Néant		Néant	Néant	1 l. 500		60
5 —	68 kilogs							50
6 —		3.090		Néant	Néant	1 l. 500		40
8 —		27.87		Néant	Néant	1 l. 500		40
11 —		Néant		Néant	Néant	1 l. 500		40

Dates	Poids	Glycosurie	Régime en H. de C.	Acétone	Acide diacétique	Urines en 24 heures	Glycémie	Insuline
18 Mars 1940	67 k. 700	91.950		Néant	Néant	1 l. 500		30
18 —		46.35	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		30
20 —		29.7	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		30
20 —		29.7	»	Néant	Néant	1 litre		30
23 —		99.15	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
26 —	66 kilogs	31.05	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
28 —		80.55	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
30 —		58.80	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
1er Avril 1940		60.75	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
3 —	65 k. 500	56.10	»	Présence	Néant	1 l. 500		30
5 —		88.50	»	Néant	Néant	1 l. 500		50
8 —		27.4	»	Néant	Néant	1 l. 500		50
10 —		24.75	»	Néant	Néant	1 l. 500		50
22 —	65 kilogs	12.40	»	Néant	Néant	1 litre		50
25 —		15.45	»	Néant	Néant	1 l. 500		50
20 —	65 kilogs	18.60	»	Néant	Néant	1 l. 500		50
4 Mai. 1940		15.41	»	Néant	Néant			40
7 —	65 k. 200	89.70	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		40
11 —		15.45	»	Néant	Néant	1 l. 500		40
13 —		21.67	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
20 —		52.56	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
23 —		99.12	»	Néant	Néant	1 l. 500		40
27 —		12.37	»	Présence	Présence	1 l. 500		40
28 —	64 k. 500	24.75	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		40

Dates	Poids	Glycosurie	Régime en H. de C.	Acétone	Acide diacétique	Urines en 24 heures	Glycémie	Insuline
31 Mai 1940		77.40	»	Néant	Néant	1 l. 500	2 gr. 89	40
4 Juin. 1940		48	»	Néant	Néant	1 l. 500		40
7 —		6.19	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
10 —		3.075	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
17 —		61.95	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
23 —		12.45	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
24 —		Néant	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
28 —		43 35	»	Néant	Néant	1 l. 500		20
1er Juill. 1940		86 70	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
3 —		27.50	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
6 —		21.67	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		30
8 —		52.65	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
12	65 k. 600		120 gr.		Néant	1 l. 500		40
18 —	64 k .400	Néant	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500		30
20 —		18.60	»	Néant	Néant	»		30
22 —	64 k. 400	9.30	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
27 —	64 kilogs	9.30	»	Néant	Néant	1 l. 500		30
29 —	64 kilogs	12.35	»	Néant	Néant	»		40
2 Août 1940	65 kilogs	6.15	»	Néant	Néant	1 l. 300		40
6 —	64 kilogs	3.09	»	Néant	Néant	1 l. 500		40
20 —	63 k. 100	12	»	Néant	Néant	»		40
22 —		3.09	»	Néant	Néant	»		40
26 —	63 k. 600	2.77	120 gr.	Néant	Néant	1 l. 500	1g. 83	40

OBSERVATION VI



OBSERVATION VII

(Inédite et personnelle)

M. M... François, âgé de 28 ans, employé des Postes, est envoyé à l'Hôtel-Dieu le 2 septembre 1941 par le Dr Brugière, de Montferrand, pour diabète sucré. Il entre dans le service du Dr Merle.

C'est en 1938 qu'un hasard, en l'occurrence une visite médicale dans l'armée, a fait découvrir le diabète chez le sujet. Le malade à cette époque n'accusait aucun trouble. Les analyses montrèrent 2 gr. 60 de sucre par litre, une glycémie à 1 gr. 20. Il suivit un régime qui s'avéra efficace, puisqu'en février 1939 le malade est en meilleure santé, aglycosurique, avec une glycémie normale.

En janvier 1940, il est mobilisé dans le service auxiliaire, et par suite des conditions de fatigue et de régime impossible à suivre, son état s'aggrave. Un examen pratiqué à l'hôpital Desgenette, de Lyon, révèle 56 gr. de sucre par litre, une glycémie à 1 gr. 80, une polyurie de 5 à 6 litres. Le régime, sans insuline, l'améliore. Il est réformé en mars 1940.

En juin 1941, le malade ressent une fatigue extrême, avec asthénie sexuelle, soif intense et boulimie. L'examen des urines montre 61 gr. 30 de sucre par litre, une polyurie à 6 litres. Après des alternances d'amélioration et d'aggravation, le malade est hospitalisé. A ce moment, il présente une polyurie à 5 litres, une glycosurie totale de 258 gr. Mis au régime et à l'insuline, son poids augmente un peu, mais la glycosurie persiste importante. Une radiographie faite le 21 septembre 1941 montre une selle turcique normale. Le 3 octobre, on décide de faire des irradiations de la région hypophysaire. Celles-ci sont pratiquées dans le service du Dr Dechambre, à raison de 12 séances, 6 sur chaque champ temporal. La dose totale a été de 3.000 r. Le malade la supporte admirablement, et il ne se produit aucun incident, ni d'ordre cutané, ni d'ordre général. Le malade continue à augmenter de poids, cependant que sa glycémie baisse et que sa glycosurie tend à se stabiliser.

Au mois de décembre 1941, quelques écarts de régime

et le manque d'insuline amènent M. M.. à se faire hospitaliser à nouveau. La glycosurie est toujours stabilisée aux environs de 10 à 35 gr. par jour au plus. L'état général est bon.

Comme dans l'observation précédente, nous pouvons remarquer l'action stabilisatrice des irradiations hypophysaires sur la glycosurie, et une meilleure utilisation de l'insuline par l'organisme.

Comme précédemment, nous joignons à l'observation les tableaux et courbe correspondants.

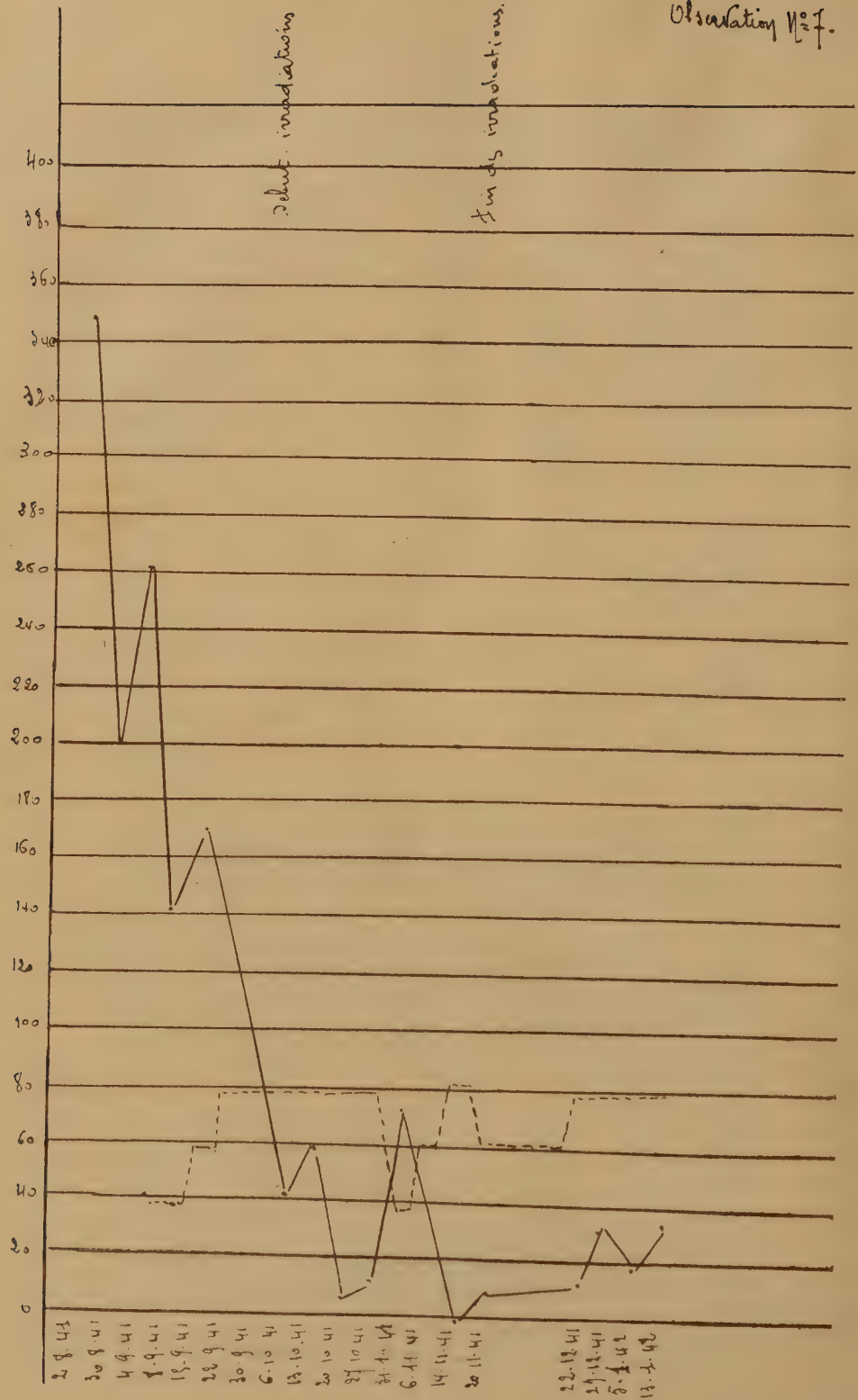
(*Voir tableaux pages suivantes*)

Dates	Hydr. de Carb.	Poids	Volume des urines	Acétone	Acide diacétique	Glycosurie	Glycémie	Insuline
2 -8-41	?	?	6000 cc.	traces	Néant	351 gr.	?	0
30- 8-41	?	63 kilogs	3250 cc	0 gr. 80	0 gr. 84	199 gr.	3 gr. 24	
4- 9-41	100 gr.	64 kilogs	5000 cc	0	0	258 gr.	1 gr.65	40
8- 9-41	100 gr.		3450 cc	0	0	140 gr.	2 gr. 90	40
12- 9-41	100 gr.	66 k. 150	2700 cc	0	0		?	60
15- 9-41	100 gr.		3800 cc	traces	0	170 gr.	2 gr. 46	60
16- 9-41	»		3600 cc	traces	0	»	»	80
22- 9-41	»	67 k. 700	2900 cc	0	0	117 gr.75	2 gr. 85	80
26- 9-41	»	68 k. 900	3500 cc					»
29- 9-41	»	68 k. 700	3100 cc					»
30- 9-41	»	68 k. 800	2700 cc	0	0	70 gr.	2 gr. 82	80
1-10-41	»	68 k. 500	3200 cc					»
2-10-41	»	69 kilos	2600 cc					»
3-10-41	R.X.	69 k. 200	3400 cc					»
4-10-41	100 gr.	68 k. 700	3500 cc					»
5-10-41	»	68 k. 500	2700 cc					»
6-10-41	»	70 k. 100	2200 cc	0	0	40 gr.	2 gr. 34	80
7-10-41	R.X.	69 k. 800	2600 cc					»
8-10-11	100 gr.	69 k. 500	2700 cc					»
9-10-41	»	68 k. 500	2600 cc					»
10-10-41	R.X.	70 kilogs	2000 cc					»

Dates	Hydr. de Carb.	Poids	Volume des urines	Acétone	Acide diacétique	Glycosurie	Glycémie	Insuline
11-10-41	100 gr.	68 k. 700	2500 cc					»
12-10-41	»	70 k. 200	2200 cc					»
13-10-41	R.X.	70 k. 400	3000 cc	0	0	60 gr.	2 g.r 67	80
14-10-41	100 gr.	71 k. 400	2700 cc					»
15-10-11	»	71 k. 500	3000 cc					»
16-10-41	R.X.	70 k. 300	2600 cc					»
17-10-41	100 gr.	70 k. 300	3100 cc					»
18-10-41	»	69 k. 800	2200 cc					»
19-10-41	»	70 k. 800	2400 cc					»
20-10-11	100 gr.	71 k. 100	2100 cc	0	0	8 gr.	2 gr. 54	80
21-10-41	R.X.	70 j. 100	2700 cc					»
22-10-41		71 k. 400	1900 cc					»
23-10-41		71 k. 500	2500 cc					»
24-10-41	R.X.	70 k. 700	4000 cc					»
25-10-41		71 k. 500	2100 cc					»
26-10-41		71 k. 500	2500 cc					»
27-10-41		71 k. 600	2400 cc			13 gr.	2 gr. 34	40
28-10-41	R.X.	71 kilos	3000 cc					»
29-10-41		70 k. 200	2400 cc					»
30-10-41		70 k. 500	2000 cc					»
21-10-41	R.X.	70 kilogs	2200 cc			73 gr.	2 gr. 43	»
1-11-41		69 k. 800	2800 cc					60
2-11-41		71 kilogs	1900 cc					»

Dates	Hydr. de Carb.	Poids	Volume des urines	Acétone	Acide diacétique	Glycosurie	Glycémie	Insuline
3-11-41		71 k. 100	3000 cc					»
4-11-41		70 k. 700	2200 cc					»
5-11-41	R.X.	71 kilogs	2700 cc					»
6-11-41		71 k. 300	2600 cc			50 gr.	2 gr. 65	»
7-11-41		71 k. 100	2500 cc					80
8-11-41		71 k. 400	2200 cc					»
9-11-41		71 k. 800	1700 cc					»
10-11-41		71 k. 200	1700 cc					»
11-11-41		72 kilogs	1500 cc					»
12-11-41		71 k. 300	2300 cc					»
13-11-41		71 k. 900	1600 cc					»
14-11-41	R.X.	72 k. 200	2000 cc			2 gr.	1 gr. 95	60
15-11-41		72 k. 500	2500 cc					»
16-11-12		71 k. 500	2500 cc					»
17-11-41	R.X.	72 kilogs	1700 cc	0	0			60
18-11-41		71 k. 600	2500 cc					»
19-11-41		71 k. 300	1900 cc					»
20-11-41		72 k. 300	1500 cc			10 gr.	2 gr. 05	»
21-11-41		71 k. 800	1600 cc					»
22-12-41		71 k. 700				14 gr.85	2 gr. 34	80
29-12-41		73 k. 900				20 gr.		80
5- 1-42		75 kilogs				16 gr.50		80
13- 1-42		75 k. 400				28 gr.		80

Observation N°7.



*
* *

En résumé, les observations que nous venons de citer appellent plusieurs remarques.

Tout d'abord, il apparaît incontestable que l'irradiation hypophysaire modifie dans un sens favorable l'insulinosensibilité. L'insulinorésistance apparaît donc bien comme l'indication majeure de cette thérapeutique.

Mais aussi, dans deux des observations, celle de Merle et celle de Rathery et Froment, des accidents apparurent à la suite des irradiations. Dans la première, on constata une poussée temporaire de glycosurie et d'acétonurie. Dans la deuxième, il y eut un coma extrêmement sévère, dont le malade ne sortit qu'avec des doses massives d'insuline.

La même remarque fut faite par Delherm et Fischgold, qui, en tirent d'importantes conclusions. Ils pensent au déclenchement d'une vague d'hyperpituitarisme par la cessation brusque du traitement. Ce fait, disent-ils, impose une cessation lente et progressive des irradiations ; le frein qui agit sur l'hypophyse doit être desserré avec douceur si l'on veut éviter les accidents, et cette douceur est d'autant plus de rigueur que l'irradiation s'est montrée plus efficace. Pratiquement, plus la courbe glycémique et glycosurique se modifie favorablement au cours du traitement, plus la cessation des applications de rayons X doit être progressive, et plus la surveillance médicale doit être attentive.

CONCLUSIONS

Nous avons passé en revue la question des rapports de l'hypophyse, en particulier de son lobe antérieur, et du diabète.

Nous avons vu les applications que l'on peut en faire en thérapeutique, surtout dans le diabète insulinorésistant. Nous pouvons en tirer quelques conclusions qui, évidemment, ne peuvent être que provisoires et ne sauraient préjuger en rien de l'avenir.

1° Les centres nerveux de l'hypothalamus et l'hypophyse postérieure jouent un rôle certain dans le métabolisme des hydrates de carbone, mais l'antéhypophyse est de beaucoup plus importante par ses sécrétions.

2° De nombreuses hormones ont été décrites. Ont-elles une individualité ? Sont-elles entièrement dissociables des principes antérieurement découverts, gonadotrope, thymotrope, thyréotrope ?

Les travaux ultérieurs des physiologistes le diront sans doute.

3° Nous retrouvons les mêmes obscurités, les mêmes contradictions en ce qui concerne le mode d'action de ces sécrétions. Est-il direct ? Est-il indirect et exige-t-il l'intermédiaire d'autres glandes à sécrétion interne, en particulier des surrénales ? On ne peut encore répondre avec certitude à ces questions.

Ce qui est certain, de par la physiologie et la clinique, c'est que l'antéhypophyse intervient en antagonisme ou peut-être mieux en équilibre avec l'insuline dans le métabolisme des hydrates de carbone, et, partant, dans la pathogénie du diabète.

Dans les cas où il est prouvé qu'elle agit de façon diabétogène, c'est par son hypersécrétion, son hyperfonctionnement.

Il est donc logique d'envisager dans ces conditions, un traitement freinateur de cet hyperfonctionnement diabétogène.

4° L'ablation de la glande est une méthode d'exception, réservée, en principe, aux cas de tumeur. Dans ces cas, d'ailleurs, c'est la tumeur elle-même qui commande l'intervention par ses symptômes et ses accidents propres, et non pas par les symptômes de diabète qui apparaissent comme secondaires.

5° La folliculinothérapie n'a été utile que dans de rares cas.

6° La radiothérapie apparaît comme la médication la plus utilisable dans le plus grand nombre de cas.

Elle est indiscutable dans les cas où l'hypophyse manifeste son trouble d'une façon évidente, lorsque le diabète accompagne l'acromégalie, par exemple. En dehors de ces cas, l'insulinorésistance, isolée ou accompagnée de petits signes de la série hypophysaire, apparaît comme relevant nettement de cette thérapeutique.

Dans ces derniers cas, il ne faut pas s'attendre à une guérison telle que l'avaient espérée Boschi et Hutton. La radiothérapie est adjuvante du régime et de l'insuline, faisant disparaître, ou plus souvent atténuant seulement l'insulinorésistance. Le diabétique est mieux équilibré avec des doses moindres d'insuline.

7° Cette thérapeutique n'est pas dépourvue de danger. On a signalé des accidents de coma, et nous les avons rapportés ; ils sont rares, mais l'irradiation de l'hypophyse ne paraît pas d'une innocuité absolue quant aux fonctions génitales. Pour parer autant que possible à ces inconvénients, les doses de rayonnement doivent être faibles, le traitement interrompu progressivement, et le malade étroitement surveillé.

Irradier un organe aussi délicat que l'hypophyse au risque de déclencher des troubles graves ne doit donc être fait qu'à bon escient et sur des indications précises. Il nous apparaît donc, à l'heure actuelle que, malgré les grands espoirs nés de cette méthode de traitement, il faille être extrêmement prudent ; il ne saurait, à notre avis, être question de l'appliquer systématiquement, comme on a voulu le faire, à des diabètes facilement réductibles par le régime et l'insuline. Le remède, dans ces conditions, risquerait d'être pire que le mal.

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD, BINET et RIBOT. — Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée. — *C. R. Soc. Biol.* T. 82, p. 788, 1919.

ANSELMINO, HEROLD et HOFFMANN. — Hypophysen voderlappen und pankreas. *Klin. Woch.* N° 32, p. 1245, 12 août 1933.

ANSELMINO et HOFFMANN. — Ueber einen hypophysären Regulationsmechanismus in Kohlehydratstoffewechsel und seine Störung beim Diabetes mellitus. — *Klin. Woch.* N° 29, 21 juillet 1934.

ANSELMINO. — Hypophyse Kohlehydratsloffwechsel und Diabetes. — *Schweizer Med. Wochenschrift*, N° 67, pp. 1061-1065, 6 novembre 1937.

ARON (Max). — Recherches histophysiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les vertébrés. — *Bull. Biol. de France et de Belgique.* T. 65, p. 438, 1931.

— id. —. — Injections d'extraits préhypophysaires au fœtus de cobaye in utero. Action sur les îlots endocrins du pancréas. — *C. R. Soc. Biol.* T. 113, p. 1071.

AUBERTIN. — L'insulinorésistance. — *Bruxelles Médical.* N° 13, 26 janvier 1936.

AZERAD. — Physiopathologie du lobe antérieur de l'hypophyse. — *Monographie de la Médecine.* 2 juin 1932.

BARANON (V.-C.). — Influence of extract of anterior pituitary on development of experimental pancréatic diabetes. — *Bull. Biol. Med. exp.* U. R. S. S., T. 8, pp. 32-34, 1939.

BARENGHI. — Ormoni preipofisari e metabolismo degli idrati di carbonio, influenza degli estratti idroglicerici sulla glicemia di soggetti con diminuita tolleranza per i glucidi. — *Acad. de Med. Genova.* N° 54, pp. 266-279, 1939.

Barnes and Regan. — The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. — *Endocrinology*, p. 522, 1933.

Bartelheimer (H.). — Hypophysærer Diabetes. — *Deutsches Arch. v. Klin. Med.* 184-185-199, 1939.

— id. —. — Prehypophyse und Diabetes. — *Klin. Woch.*, N° 18, p. 647-651, 6 mai 1939.

Battistini (S.) et Asinelli (C.). — Sugli effeti della irradiazone dell' ipofisi in un caso di diabete in sogetto acromegalico. — *Giorn de r. Acc. di med. di Torino*, N° 101, pp. 441-447, 1938.

Benetato. — Extrait antéhypophysaire et résistance à l'insuline. — *C. R. Soc. Biol.* T. 1, pp. 449, 1933.

Beck (H. G.) et Sutter (C.-M.). — Pituitary dwarfism with diabete mellitus. — *Endocrinology*. N° 22, pp. 115-119, janvier 1938.

Best (J.) et Haist (R.-E.). — Effect of anterior pituitary extracts on insulin content of pancreas. — *J. Physiol.* N° 97, pp. 200-206, 14 décembre 1939.

Binet (L.). — Hypophyse et diabète. — *Presse Méd.*, N° 99, pp. 2000-2002, 12 décembre 1934.

Binet (L.), Verne et Messimy. — Réactions endocriniennes chez les chiens atteints de diabète pancréatique expérimental. — *C. R. Soc. Biol.* T. 116, p. 812, 1934.

Böhm. — Action de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse sur la glycémie. — *Bratisl. Lakar-Listy*, N° 12, p. 110, 1932.

— id. —. — Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la glycémie. — *Zeit f. d. ges. exp. Med.* N° 84, p. 689, 1932.

Boschi. — A propos de radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré. — *Presse Méd.* p. 1764, 1936.

— id. —. — *Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, 1929.

Camus et Roussy. — La glycosurie hypophysaire. — *Paris Médical*, 4 avril 1914. — Cf. aussi Thèse de Le Grand, Paris 1925 pour la bibliographie complète des travaux de Camus et Roussy.

Cannavo (L.). — Insulinorésistance et irradiation de la région hypophysaire. — *Il policl. prat.* T. 13, N° 24, p. 1099, 15 juin 1936.

— id. —. — Soc. d'hydrologie et de climatologie médicale de Paris, séance du 1er mars 1937, *in Presse Méd.* N° 32, 21 avril 1937.

Cervera (L.). — La thérapeutique hypophysaire du diabète. — *Europe Méd.*, pp. 26 à 30, juillet 1936.

Cestan. — Deux cas d'acromégalie avec diabète. — *Soc. Méd. Toulouse*, 12 juin 1922.

Claude et Baudouin. — Sur la glycosurie hypophysaire chez l'Homme. — *C. R. Soc. Biol.* T. 72, p. 855, 1912.

Chabanier (H.), Puech P., Lobo Onell et Lelu (E.). — Hypophyse et diabète, à propos de l'ablation d'une hypophyse normale dans un cas de diabète grave. — *Presse Méd.* Nos 47-49, 10-17 juin 1936.

Collin. — L'hypophyse (Nancy, 1933).

Collip. — Facteurs de l'hypophyse diabétogène : Thyrotropique, surrénalotropique et parathyrotropique. — *The Journ. of Amer. Med. Assoc.* T. 104, No 10, 9 mars 1935.

— id. — Les rapports de l'hypophyse et du diabète. — *Canadian Med. Assoc. Journ.* janvier, février 1940, (Analyse dans *La Clinique*, No 330, p. 62, juin 1940).

Cushing. — Dispituitarism twenty years later, with special considerations of the pituitary adenomas. — *Arch. Int. Med.* 51, p. 487, 1933.

Davidoff. — Etude sur l'acromégalie. — *Endocrinology*, octobre 1926.

Decours et Guillemin. — Essais de radiothérapie de la région hypophysaire dans un cas de diabète sucré juvénile grave. — *C. R. Soc. Méd. Hôp.* de Paris, séances des 7 et 8 novembre 1941.

Delherm et Fischgold. — Irradiations hypophysaires dans le diabète insulinorésistant. — *Monde Méd.* No 907, 15 novembre 1937.

— id. — id. — Résultats de la radiothérapie hypophysaire et infundibulaire expérimentale. — *Monde Méd.*, p. 857, 15 novembre 1938.

Delherm et P. Thoyer-Rozat. — La roentgenthérapie des glycosuries hypophysothalamiques. — *C. R. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, séances des 7 et 8 novembre 1941.

De Wesselon et Griffiths (W.-J.). — Le rôle du lobe antérieur de l'hypophyse dans le diabète chez l'Homme. — *The Lancet*, No 5879, 2 mai 1936, et *Presse Médicale*, No 89, 4 novembre 1936).

Dewulf. — Les glycosuries par piqûre tubérienne chez le Lapin. — *C. R. Soci Biol.*, T. 2, p. 798, 1930.

Diaz (A.). — Le facteur diencéphalo-hypophysaire dans la pathogénie du diabète. — *Bull. Acad. Méd. Paris*, T. 120, pp. 149, 156, 26 juillet 1938.

Dobrin (H.) et Lucinian (J.-H.). — Diabetes treated by radiations of hypophysis. — *J. Florida M. A.*, N° 21, pp. 550-551, juin 1935.

Dohan (F.-C.), Fisch et Lukens (D.-W.). — Induction and course of permanent diabetes produced by anterior pituitary extract. — *Endocrinology*, N° 28, pp. 341-357, Mars 1941.

Draper (G.), Dupertuis (C.-W.) et Cauchey (J.-L.). — Differenciation by constitutional methods between pancreatic diabetes of pituitary origin. — *Tr. Am. Physic.* T. 55, pp. 146-153, 1940.

Ellis. — Hyperglycémie et glycosurie dans l'acromégalie. — *Lancet*, p. 1200, 1924.

Elmer, Ciedosz et Scheps. — Anterior pituitary and its diabetogenic and pancreatotropic blood sugar decreasing activity. — *Acta med. scand.* N° 93, pp. 487-498, 1937.

Etienne, Drouet et Mme Yovanonovitch Britcheva. — Glycosurie dans l'acromégalie. — *Rev. Méd. de l'Est*, 1er mai 1924.

Faltta et Högler. — L'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, ses effets sur le métabolisme des hydrates de carbone. — *Klin. Woch.* p. 1810, 27 sept. 1930.

Fiessinger. — Physiopathologie des syndromes endocriniens, Paris, 1933, (Masson, édit.).

Froment. — Diabète sucré et hypophyse. — *Rev. neur.* N° 6, p. 617, 1922.

Fucci. — Contributo clinico sul valore della roentgenterapia ipofisaria sul diabete mellito. Influenza della irradazioni sul ricambio idrocarbonato e sul quadro ematologica. — *Arch. de radiol.* N° 9, pp. 481-528, mai-juin 1933.

Goetsch, Cushing et Jacobson. — Tolérance hydrocarbonée et extrait hypophysaire. — *Bull. John Hopkins. Hosp.*, p. 165, 1911.

Goebler (O.-H.) et Galbraith (H-W.). — Effects of anterior pituitary preparation in experimental pancreatic diabetes. — *Endocrinology*, N° 28, pp. 171-178, Feb. 1941.

Granavo (L.) et Bianchetti (S.-L.). — Adenoma cromofobo del lobulo anterior de la hipofisis con gigan-

tismo y diabetes sacarina (observacion anatomo-clinica). — *Rev. as. Med. Arg.*, N° 53, pp. 991-995, 15 novembre 1939.

HAHNDEL (Hans). — L'influence du lobe antérieur de l'hypophyse sur le métabolisme des hydrates de carbone chez l'Homme. — *Riv. di Patologia nervosa e mentale*, N° 45, pp. 464-470, mars-avril 1935.

HETZEL. — Glycosurie et acromégalie. — *Lancet*, p. 440, 1926.

HOUSSAY. — Las relaciones funcionales entre la hypofisis y el pancreas. — Buenos-Aires, 1927. (*Imprenta de la Universitad*).

HOUSSAY et BIASOTTI. — Hypophyse et diabète. — *Presse Méd.*, N° 14, p. 237, 18 février 1931.

HOUSSAY et ses collaborateurs : BIASOTTI, BENEDETTO, RIETTI et MAZZOCCO. — Communications de la *Société de biologie* de Buenos-Aires, résumées dans le *Bull. Soc. de Biol.* : T. 104, p. 407, 1030 et 1105. — T. 105, p. 121 et 124-126, 1930.
T. 106, p. 106, p. 502. — T. 107, p. 733 et 1193-1195, 1931.
T. 109, p. 323. — T. 111, p. 472 et 179, 1932.
T. 112, p. 494-497. — T. 113, p. 465-469. — T. 114, p. 82 et 793-795, 1933.
T. 115, p. 323, 325, 327. — T. 116, p. 449, 455 et 898, 1934.

HOUSSAY et FOGLIA. — Diabète antéhypophysaire et fonction endocrine pancréatique. — Séance du 6 août 1936, *C. R. Assoc. de Biol. de Buenos-Aires*, T. 123, N° 32, p. 824, 1936.

HOUSSAY et BIASOTTI. — Action diabétogène des diverses hormones hypophysaires. — *Soc. Biol. de Buenos-Aires et de ses filiales*, T. 129, N° 34 ; pp. 1259-1261, 1938.

HUTTON. — *Illinois Med. Journ.* n° 64, p. 539, 1933.

JOHN. — Relations possibles entre acromégalie et diabète. — *Arch. of int. Med.* 15 avril 1926.

— id. — Studies on anterior lobe of pituitary. — *Amer. J. of. Phys.* T. 80, p. 100, 1927.

JOHNSON (J.-B.), SELLE (W.-A.) et WESTRA (J.-J.). — Massive Roentgen-irradiation of hypophisis in experimental diabetes. — *Am. J. Roentgen*, N° 39, pp. 95-102, janvier 1938.

JUTRAS (A.). — La radiothérapie de l'hypophyse dans le diabète. — *Journal Hôtel-Dieu de Montréal*, N° 6, p. 439, nov.-déc. 1939.

KATER (J.). — Diabetogenie action of anterior pituitary extract. — *Acta brev. Neerland*, N° 8, pp. 101-104, 1938.

KEPINOV et Mlle GUILLAUMIE. — Action frénatrice exercée par l'hypophyse sur la fonction endocrine du pancréas. — *C. R. Soc. Biol.* T. 115, p. 1564, 1934.

KEPINOV. — Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez les Chiens dépancréatés. — C. *R. Soc. Biol.* T. 116, p. 940, 1934.

— id. — Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse. — *Ibid.* p. 883.

— id. — Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiante du sang du Chien diabétique. — *Ibid.* p. 145.

— id. - L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales dans la régulation de la glycémie. — *Presse Méd.* pp. 1564-1565, 7 octobre 1936. — Cf. également, p. 1652.

KONNÉ (G.). — Diabetes mellitus und Hypophyse. Zwischenhirnsystem. — *Endocrinology*, N° 22, pp. 241-254, 1939.

KOLTA et IRANYI (J.). — Treatment of diabetes by Roentgen-irradiation of pituitary. — *Orvosi Hetil*, n° 82, pp. 922, 17 septembre 1938.

KYLIN (E.). — Diabetes due to hyperfunction of anterior lobe of pituitary. — *Nord Med. Tidskr.*, N° 9, pp. 530-535, april 1935.

LABBÉ M. — Diabète et acromégalie. — *Paris Méd.*, 3 mai 1919.

— id. - Recherches sur l'action de l'extrait hypophysaire sur la glycémie chez l'Homme. — *C. R. Soc. Biol.*, 7 avril 1919.

LABRE-ESCALIER et DREYFUS (Gilbert). — Acromégalie, diabète. — *Ann. Méd.*, T. 29, pp. 222-245, mars 1931.

LANGERON, DESPLATS, PAGET et DANES. — Acromégalie, diabète calcique, puis diabète sucré. Traitement radiothérapique. — *Rev. Franc. d'endocrinologie*, N° 3, p. 177, juin 1933.

LANGERON. — Hypophyse, métabolisme des sucres et diabète ; radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré. — *Journ. de Méd. de Lille*, avril 1936.

LIX. — Deux cas de diabètes acromégaliques. — *Th. Strasbourg*, 1919.

Loeb — Hypophyse et diabète sucré. — *Zeit f. inner Méd.* N° 35, 1898.

Loubatières. — Le diabète hypophysaire : les faits expérimentaux sur lesquels repose la notion d'une intervention du lobe antérieur de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides. — *Montpellier Méd*, N° 6, pp. 281-301, juin 1939.

Lucke. — A propos d'une hormone du lobe antérieur spécifique du métabolisme des hydrates de carbone, antagoniste de l'insuline. — *Klin. Woch*, n° 5, p. 1699, 1932.

— id — Métabolisme des hydrates de carbone dans les maladies de l'hypophyse. — *Zeit. f. Klin. Med.*, n° 122, p. 31, 1932.

— id. — L'hormone contra-insulaire du lobe antérieur de l'hypophyse. — *Arch. f. exper. pathol. Pharmacol*, T. 170, p. 174, 1933.

Lundberg. — Experimental studies on diabetogenic action of pituitary. — *Nord Med.*, n° 8, p. 1731-1736, 12 octobre 1940.

Lyall et Junes. — Diabète sucré et hypophyse. — *Lancet*, 9 février 1935.

Mainzer. — Symptômes hypophysaires dans le tableau du diabète humain. — *Schweiz. Med. Woch.*, T. 65, 2 février 1935, p. 114, n° 5.

— id. Participation de l'hypophyse à la genèse du diabète sucré. — *Schweiz. Med. Woch.*, p. 546, 5 juin 1936.

Marks (H.-C.) et Young. — Hypophyse et insuline pancréatique. — *Lancet*, N° 6081, pp. 443-447, 16 mars 1940.

Mauriac. — Les troubles de la régulation neuro-endocrinienne dans la pathogénie du diabète. — *Presse Méd.*, N° 53, 2 juillet 1932.

Mauriac, Broustet, Saric et de Lachaud. — Insulinorésistance et radiothérapie. — *Progrès méd.* n° 12, 1938.

May (E.). — Diabète curable de la ménopause d'origine hypophysaire probable. — *C. R. Soc. Méd. des Hôp de Paris*, séances des 7 et 8 novembre 1941.

Merle (Emile). — Diabète grave insulinorésistant. Réduction brusque et massive de l'insulinorésistance par irradiations de la région hypophysaire. — *Bull. Soc. Méd. Hop. Paris*, n° 1, p. 35, 21 janvier 1935.

Mesbah (A.). — Cytologie de l'hypophyse antérieure et diabètes cliniques et expérimentaux. — *Th : Paris*, 1937.

Michaelides. — Glycosuries infundibulo-hypophysaires. — *Th. Paris*, 1935.

Orias. — Influence of hypophysectomy on the pancréatic diabetes of dogfish. — *Biological Bull.*, T. 63, pp. 477, 1932.

Paillas. — La sécrétion interne de l'hypophyse. — *Gaz. des hôp.*, 16 avril 1932.

Piéri (J.) et Saradon (P.). — Diabète grave insulinorésistant. Réduction notable de l'insulinorésistance par la radiothérapie hypophysaire. *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, séances des 22 nov. et 2 déc. 1935.

Poezio (Mario). — Diabète et hypophyse. — *Paris Méd.*, 13 juin 1936.

Policard. — Bref exposé des mécanismes histophysiologiques de l'hypophyse. — *Arch. Méd. des Enfants*, juillet 1936.

Radovici, Papazian et Schachter — Hypophyse et diabète sucré. — *Arch. Neur.*, n° 4, pp. 275-295, 1939.

— id. — Le problème du diabète sucré hypophysaire. — *Soc. Méd. des Hôp. de Bucarest*, n° 7, p. 291, juillet 1939.

Rathery. — Les rapports entre le diabète et l'acromégalie. — *Journ. des Praticiens*, p. 865, décembre 1932.

— id. — Rôle de l'hypophyse dans le métabolisme glucidique ; à propos d'un cas de diabète hypophysaire. — *Journ. des Praticiens*, N° 11, pp. 145-150, 15 mars 1941.

Rathery et Froment. — Insulinorésistance prolongée et radiothérapie hypophysaire. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 21, p. 861, 21 juin 1937.

— id. — Insulinorésistance prolongée, radiothérapie hypophysaire, insulinosensibilité et intolérance insulinique secondaire. — *Ann. de Méd.* T. 42, N° 2, juillet 1937.

— id. — Acromégalie et diabète ; les effets de la radiothérapie hypophysaire. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, T. 54, p 1425-1430, 1er août 1938.

Rivoire. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. — Paris (Masson, éd.).

— id. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. — *Presse Méd.*, Nos 75 et 96, 19 sept. et 1er déc. 1934.

— id. — nos 11, 18, 27 et 38, 6 février, 2 mars, 3 avril et 11 mai 1935.

Roger. — Le diabète acromégalique. — *Marseille Méd.*, p. 31, 5 janv. 1933

Romano. — Considérations sur la roentgenthérapie hypophysaire dans le traitement du diabète sucré. — *Rassegna internaz. di clin. e Terap.* T. 14, nº 19, 15 oct. 1923.

Sainton et Froment. — Les troubles de la glycorégulation d'origine hypophysaire et leurs relations avec l'hypothalamus. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séances des 7 et 8 nov. 1941.

Sezary. — Pathologie de l'hypophyse. — *Nouveau Traité de Médecine* (Paris, Masson, édit.).

Strauch. — Hypophyse und Zuckerkrankheit. — *Deutsche Med. Woch.*, Nº 65, pp. 1715-1716, 24 nov. 1939.

Syllaba, Cordora et Cermak. — Contribution à l'étude du diabète hypophysaire. — *Casopis Lekaru Ceskysch*, p. 1777, 2 décembre 1938.

Ulrich. — Antagonisme entre insuline et extrait pituitaire. — *Arch. int. Méd.* T. 43, Nº 6, juin 1929.

Urdapilleta. — Diabète et acromégalie. — *Arch. Méd. Cir. y especialitades*, 20 fév. 1926.

Yater. — Acromégalie et diabète. — *Arch. of int. Med.* T. 41. Nº 6, p. 883, juin 1928.

Young (F.-C.). — Experimental investigation on relation of anterior hypophysis to diabetes mellitus. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, Nº 31, pp. 1305-1316, septembre 1938.

— id. — Lobe antérieur de l'hypophyse et diabète sucré. — *New-England J. Med.* Nº 211, pp. 635-646, 26 oct. 1939.

— id. — Anterior pituitary fonction and carbohydrat metabolism, preparation and properties of diabetogenic extract. — *J. Endocrin.*, pp. 339-355, nov. 1939.

— id. — Relations entre le lobe antérieur de l'hypophyse et le metabolisme des hydrates de carbone. — *British Med. Journ.*, Nº 4102, pp. 393-396, 19 août 1939.

Zondeck et Kaatz (A.). — Diabète hypophysaire ; action de la fièvre. — *Presse Méd.* Nº 100, pp. 1835-1838, 14 décembre 1938.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 7

CHAPITRE Ier

Des relations entre l'hypophyse et le métabolisme des Hydrates de Carbone au point de vue expérimental. 9

1) Lobe antérieur 9
2) Lobe postérieur 20
3) Hypothalamus et hypophyse 21
4) Conclusions 22

CHAPITRE II

Hypophyse et diabète en clinique 23

1) Hypopituitarisme et glycorégulation 23
2) Diabète et acromégalie 24
3) Syndrome de Cushing 25
4) Diabète à participation hypophysaire sans acromégalie 26
5) Diabètes infantiles 26
6) Diabète sucré et vie génitale 27

CHAPITRE III

Applications thérapeutiques 31

1) Intervention chirurgicale 31
2) Folliculinothérapie 31
3) Radiothérapie 32

CHAPITRE IV

Observations 37

CONCLUSIONS 62
BIBLIOGRAPHIE 69

Vu et approuvé :

Le Président de thèse,

Dr HANNS.

Clermont-Ferrand, le 23 avril 1942,

Vu : *le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,*

A. FORSTER.

Clermont-Ferrand, le 24 avril 1942.

Vu et permis d'imprimer :

Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg :

A. DANJON,

Vice-Président du Conseil de l'Université.